

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 614 627**

51 Int. Cl.:

C07C 233/11	(2006.01)	C07D 217/06	(2006.01)
C07C 233/23	(2006.01)	C07D 243/08	(2006.01)
C07C 235/36	(2006.01)	C07D 277/40	(2006.01)
C07C 235/40	(2006.01)	C07D 311/58	(2006.01)
C07C 237/20	(2006.01)	C07D 333/24	(2006.01)
C07C 237/22	(2006.01)	C07D 335/06	(2006.01)
C07C 255/41	(2006.01)	A61K 31/165	(2006.01)
C07C 271/22	(2006.01)	A61K 31/40	(2006.01)
C07D 207/27	(2006.01)	A61P 3/04	(2006.01)
C07D 209/08	(2006.01)	A61P 3/10	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.12.2003 PCT/EP2003/051021**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **08.07.2004 WO04056745**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.12.2003 E 03799577 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.11.2016 EP 1581476**

54 Título: **Amidas como inhibidores de 11-β-hidroxiesteroide deshidrogenasa**

30 Prioridad:

23.12.2002 WO PCT/EP02/14832

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

01.06.2017

73 Titular/es:

**JANSSEN PHARMACEUTICA NV (100.0%)
TURNHOUTSEWEG 30
2340 BEERSE, BE**

72 Inventor/es:

**LINDERS, J. T. M.;
WILLEMSSENS, G. M.;
GILISSEN, R. A.;
BUYCK, C. F.;
VANHOOF, G.;
VAN DER VEKEN, L. y
JAROSKOVA, L.**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 614 627 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Amidas como inhibidores de 11-β-hidroxiesteroide deshidrogenasa

El síndrome metabólico es una enfermedad con una predominancia creciente no solo en occidente sino también en Asia y los países en desarrollo. Se caracteriza por obesidad, en particular obesidad central o visceral, diabetes tipo 2, hiperlipidemia, hipertensión, arteriosclerosis, cardiopatías coronarias y finalmente insuficiencia renal crónica (C.T. Montague y cols. (2000), Diabetes, **49**, 883-888).

Se sabe que los glucocorticoides y 11β-HSD1 son factores importantes en la diferenciación de células estromáticas adiposas en adipocitos maduros. En las células estromáticas viscerales de pacientes obesos, el nivel de ARNm de 11β-HSD1 se incrementa en comparación con el tejido subcutáneo. Además, la sobreexpresión en tejido adiposo de 11β-HSD1 en ratones transgénicos se asocia con niveles de corticosterona incrementados en el tejido adiposo, obesidad visceral, sensibilidad a insulina, diabetes tipo 2, hiperlipidemia e hiperfagia (H. Masuzaki y cols (2001), Science, **294**, 2166-2170). Po lo tanto, lo más probable es que la 11β-HSD1 esté implicada en el desarrollo de la obesidad visceral y el síndrome metabólico.

La inhibición de 11β-HSD1 da como resultado una disminución en la diferenciación y un incremento en la proliferación de células estromáticas adiposas. Por otra parte, la deficiencia en glucocorticoides (adrenalectomía) potencia la capacidad de la insulina y la leptina para promover la anorexia y la pérdida de peso, y este efecto se invierte mediante la administración de glucocorticoides (P.M. Stewart y cols. (2002), Trends Endocrin. Metabol, **13**, 94-96). Estos datos sugieren que la reactivación potenciada de cortisona por 11β-HSD1 puede exacerbar la obesidad y puede ser beneficiosa para inhibir esta enzima en tejido adiposos de pacientes obesos.

La obesidad también está relacionada con riesgos cardiovasculares. Existe una relación significativa entre la velocidad de excreción de cortisol y el colesterol HDL tanto en hombres como en mujeres, sugiriendo que los glucocorticoides regulan componentes clave del riesgo cardiovascular. Análogamente, la rigidez aórtica también se ha asociado con la adiposidad visceral en adultos ancianos.

Glucocorticoides y glaucoma

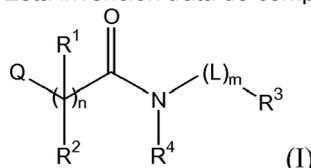
Los glucocorticoides incrementan el riesgo de glaucoma al elevar la presión intraocular cuando se administran exógenamente y en ciertas condiciones de producción incrementada como en el síndrome de Cushing. La elevación de la presión intraocular inducida por corticosteroides está provocada por un incremento de la resistencia a la fuga acuosa debida a cambios inducidos por glucocorticoides en la red trabecular y su matriz intracelular. Zhou y cols. (Int J Mol Med (1998) 1, 339-346) también presentaron que los corticosteroides incrementan las cantidades de fibronectina así como colágeno tipo I y tipo IV en la red trabecular de segmentos anteriores bovinos organocultivados.

La 11β-HSD1 se expresa en las células basales del epitelio corneal y las células epiteliales no pigmentadas. El ARNm de receptor de glucocorticoide sólo se detectaba en la red trabecular, mientras que en las células epiteliales no pigmentadas, estaba presente ARNm para el receptor de glucocorticoide, mineralocorticoide y 11β-HSD1. La administración de carbenoxolona a pacientes daba como resultado una reducción significativa en la presión intraocular (S. Raouf y cols. (2001), Invest. Ophthalmol. Vis. Science, **42**, 2037-2042), sugiriendo un papel de los inhibidores de HSD1 en el tratamiento del glaucoma.

El documento WO01/90090 describe inhibidores de 11-β-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo I, útiles para tratar la diabetes, el síndrome X, la obesidad, el glaucoma, la osteoporosis, virus e inflamación.

Según esto, el problema subyacente a resolver por la presente invención era identificar inhibidores de 11β-HSD potentes, con una alta selectividad para 11β-HSD1, y el uso de los mismos para tratar patologías asociadas con la formación excesiva de cortisol tales como obesidad, diabetes, enfermedades cardiovasculares relacionadas con la obesidad, y glaucoma.

Esta invención trata de compuestos de fórmula (I)



las sales por adición farmacéuticamente aceptables y las formas estereoquímicamente isómeras de los mismos, en donde

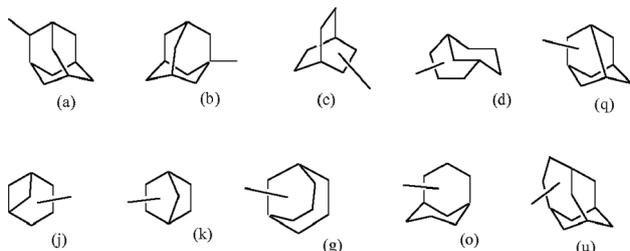
n representa un número entero que es 1;

m representa un número entero que es 0 o 1;

R¹ y R² representa cada uno independientemente alquilo C₁₋₄; o

R¹ y R² tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C₃₋₆;

5 R³ representa un radical monovalente que tiene una de las siguientes fórmulas



10 en las que dicho radical monovalente puede estar opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄, fenilo, halo, oxo, carbonilo, 1,3-dioxolilo o hidroxilo; en particular R³ representa un radical monovalente que tiene la fórmula a) o b) opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄, fenilo, halo, oxo, carbonilo, 1,3-dioxolilo o hidroxilo;

R⁴ representa hidrógeno;

15 Q representa cicloalquilo C₃₋₈, Het¹ o Ar², en donde dichos cicloalquilo C₃₋₈, Het¹ o Ar² están opcionalmente sustituidos con uno o cuando sea posible más sustituyentes seleccionados de halo, alquilo C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄, hidroxilo, nitro, Het⁴, fenilo, feniloxi, alquiloxi(C₁₋₄)-carbonilo, hidroxycarbonilo, NR⁵R⁶, alquiloxi C₁₋₄ sustituido con uno o cuando sea posible dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de alquilo C₁₋₄, hidroxycarbonilo, Het² o NR⁷R⁸,

20 alqueno C_{2,4} sustituido con un sustituyente seleccionado de fenil-alquiloxi(C₁₋₄)-carbonilo, alquiloxi(C₁₋₄)-carbonilo, hidroxycarbonilo o Het⁵-carbonilo, y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o cuando sea posible dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halo, dimetilamina, trimetilamina, amina, ciano, Het⁶, Het⁷-carbonilo, alquiloxi(C₁₋₄)-carbonilo o hidroxycarbonilo;

25 R⁵ y R⁶ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alquiloxi(C₁₋₄)-alquilo(C₁₋₄), alquiloxi(C₁₋₄)-carbonilo, alquil(C₁₋₄)-carbonilo, alquil(C₁₋₄)-carbonilo sustituido con uno o cuando sea posible dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de halo, alquilo C₁₋₄ y alquiloxi C₁₋₄ o R⁵ y R⁶ representan cada uno independientemente alquilo C₁₋₄ sustituido con fenilo;

R⁷ y R⁸ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

L representa alcanodiilo C₁₋₄;

30 Het¹ representa un heterociclo seleccionado de piridinilo, piperidinilo, pirimidinilo, piracínilo, piperacínilo, piridacínilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, furanilo, benzofuranilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, benzotiofenilo, tiofenilo, 1,8-naftiridinilo, 1,6-naftiridinilo, quinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, isoquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, ftalacínilo, 2H-benzopiranilo, 3,4-dihidro-2H-benzopiranilo, 2H-benzotiopiranilo, 3,4-dihidro-2H-benzotiopiranilo o 1,3-benzodioxolilo;

35 Het² representa un heterociclo monocíclico seleccionado de piperidinilo, piridinilo, piridacínilo, pirimidinilo, piracínilo, piperacínilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, pirrolidinilo, o morfolinilo, estando dicho Het² opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de hidroxilo, alquilo C₁₋₄ o alquiloxi C₁₋₄;

- Het⁴ representa un heterociclo monocíclico seleccionado de piridacínilo, pirimidínilo, pirrolidinilo, piracínilo, piperacínilo, triazolilo, tetrazolilo o morfolínilo, estado dicho Het⁴ opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de hidroxilo, carbonilo, alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄;
- 5 Het⁵ representa un heterociclo monocíclico seleccionado de piridacínilo, pirimidínilo, pirrolidinilo, piracínilo, piperacínilo o morfolínilo, estando dicho Het⁵ opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de hidroxilo, carbonilo, alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄; en particular piperacínilo o morfolínilo;
- 10 Het⁶ representa un heterociclo monocíclico seleccionado de piridacínilo, pirimidínilo, pirrolidinilo, piracínilo, piperacínilo o morfolínilo, estando dicho Het⁶ opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de hidroxilo, carbonilo, alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄;
- 15 Het⁷ representa un heterociclo monocíclico seleccionado de piridacínilo, pirimidínilo, pirrolidinilo, piracínilo, piperacínilo o morfolínilo, estando dicho Het⁷ opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de hidroxilo, carbonilo, alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄; en particular seleccionado de piperacínilo o morfolínilo;
- Ar² representa radicales carbocíclicos que contienen uno o más anillos seleccionados del grupo que consiste en fenilo, bifenilo, benzociclobutenilo, benzocicloheptanilo, benzosuberénilo, indenilo, 2,3-dihidroindenilo, fluorenilo, 1,2-dihidronaftilo, 5,6,7,8-tetrahidronaftilo o naftilo.
- 20 Según se usa en las definiciones precedentes y posteriormente, halo es genérico para fluoro, cloro, bromo y yodo; alquilo C₁₋₄ define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal y ramificada que tienen de 1 a 4 átomos de carbono tales como, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, 1-metiletilo, 2-metilpropilo, 2,2-dimetiletilo y similares; alquilo C₁₋₈ define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal y ramificada que tienen de 1 a 8 átomos de carbono tales como los grupos definidos para alquilo C₍₁₋₄₎ y pentilo, hexilo, octilo, 2-metilbutilo 2-metilpentilo, 2,2-dimetilpentilo y similares; cicloalquilo C₃₋₆ es genérico para ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo; cicloalquilo C₆₋₁₂ es genérico para cicloheptilo y ciclooctanilo, ciclónonano, ciclodecano, cicloundecano y ciclo dododecano; alquilo C₁₋₄ define radicales hidrocarbonados saturados lineales o ramificados tales como metoxi, etoxi, propilo, butilo, 1-metiletilo, 2-metilpropilo y similares.
- 25
- 30 Según se usa anteriormente en la presente memoria, los términos oxo o carbonilo se refieren a (=O) que forma un resto carbonilo con el átomo de carbono al que está unido.
- 35 Se entiende que las sales por adición farmacéuticamente aceptables que se mencionan anteriormente en la presente memoria comprenden las formas salinas por adición de ácido atóxicas terapéuticamente activas, que los compuestos de fórmula (I) son capaces de formar. Las últimas se pueden obtener convenientemente al tratar la forma básica con tal ácido apropiado. Ácidos apropiados comprenden, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como ácidos halohídricos, p. ej. ácido clorhídrico o bromhídrico; ácidos sulfúrico; nítricos; fosfórico y similares; o ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácidos acético, propanoico, hidroxiacético, láctico, pirúvico, oxálico, malónico, succínico (es decir ácido butanodioico), maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, *p*-toluenosulfónico, ciclámico, salicílico, *p*-aminosalicílico, pamoico y similares.
- 40
- 45 Se entiende que las sales por adición farmacéuticamente aceptables que se mencionan anteriormente en la presente memoria comprenden las formas salinas por adición de base atóxicas terapéuticamente activas que los compuestos de fórmula (I) son capaces de formar. Ejemplos de tales formas salinas por adición de base son, por ejemplo, las sales sódicas, potásicas, cálcicas y también las sales con aminas farmacéuticamente aceptables tales como, por ejemplo, amoníaco, alquilaminas, benzatina, *N*-metil-D-glucamina, hidrabamina, aminoácidos, p. ej. arginina, lisina.
- 50 A la inversa, dichas formas salinas se pueden convertir mediante tratamiento con una base o un ácido apropiados en la forma de ácido o base libre.
- 55 El término sal por adición que se usa anteriormente en la presente memoria también comprende los solvatos que los compuestos de fórmula (I), así como las sales de los mismos, son capaces de formar. Tales solvatos son, por ejemplo, hidratos, alcoholatos y similares.
- El término formas estereoquímicamente isómeras que se usa anteriormente en la presente memoria define las posibles diferentes formas isómeras así como conformacionales que los compuestos de fórmula (I) puedan poseer. A menos que se mencione o indique otra cosa, la denominación química de los compuestos indica la mezcla de todas las posibles formas estereoquímicamente y conformacionalmente isómeras, conteniendo dichas mezclas

todos los diastereoisómeros, enantiómeros y/o confórmers de la estructura molecular básica. Todas las formas estereoquímicamente isómeras de los compuestos de fórmula (I), tanto en forma pura como mezcladas entre sí, pretenden ser abarcadas dentro del alcance de la presente invención.

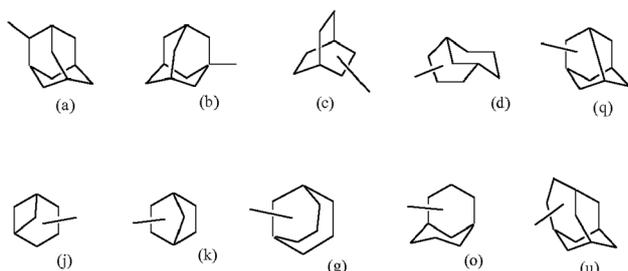
5 Un grupo interesante de compuestos consiste en los compuestos de fórmula (I) en los que se aplican una o más de las siguientes restricciones:

(i) n representa un número entero que es 1;

(ii) R¹ y R² representa cada uno independientemente alquilo C₁₋₄; o

R¹ y R² tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C₃₋₆;

10 (iii) R³ representa un radical monovalente que tiene una de las siguientes fórmulas



15 en donde dicho radical monovalente puede estar opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, halo, carbonilo, fenilo o hidroxilo; en particular R³ representa un radical monovalente que tiene la fórmula a) o b) opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, halo, carbonilo, fenilo o hidroxilo;

(iv) R⁴ representa hidrógeno;

20 (v) Q representa Het¹ o Ar², en donde dichos Het¹ o Ar² están opcionalmente sustituidos con uno o cuando sea posible más sustituyentes seleccionados de halo, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, hidroxilo, nitro, Het⁴, fenilo, fenilo, hidroxycarbonilo, NR⁵R⁶, alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o cuando sea posible dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de alquilo C₁₋₄ hidroxycarbonilo, Het² o NR⁷R⁸, y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o cuando sea posible dos o tres sustituyentes halo;

25 (vi) Het¹ representa un heterociclo seleccionado de piperidinilo, pirimidinilo, piracinilo, piperacinilo, piridacinilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, 1,8-naftiridinilo, 1,6-naftiridinilo, quinazolinilo, ftalacinilo, o 1,3-benzodioxolilo;

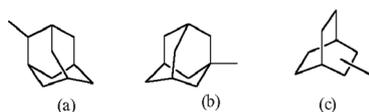
(vii) Ar² representa fenilo o naftilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ o halo; preferiblemente sustituido con metilo o metoxi.

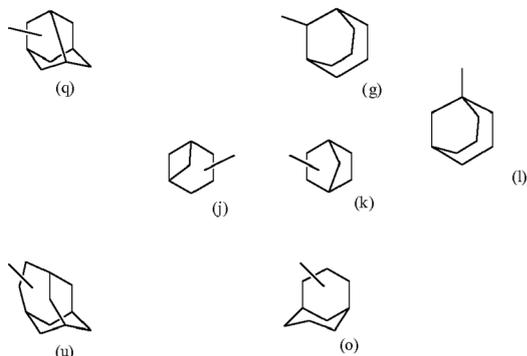
30 Otro grupo interesante de compuestos consiste en los compuestos de fórmula (I) en los que se aplican una o más de las siguientes restricciones:

(i) R¹ y R² representa cada uno independientemente alquilo C₁₋₄; o

R¹ y R² tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C₃₋₆;

(ii) R³ representa un radical monovalente que tiene una de las siguientes fórmulas





5 en donde dicho radical monovalente puede estar opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄, halo, carbonilo, hidroxilo o 1,3-dioxolilo; en particular R³ representa un radical monovalente que tiene la fórmula a) o b) opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄, halo, carbonilo o hidroxilo;

10 (iii) Q representa Het¹ o Ar² en donde dichos Het¹ o Ar² están opcionalmente sustituidos con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de halo, alquilo C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄, hidroxilo, alquiloxi(C₁₋₄)-carbonilo, Het⁴, NR⁵R⁶, alquiloxi C₁₋₄ sustituido con uno o cuando sea posible dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de hidroxycarbonilo, Het² o NR⁷R⁸, alqueno C₂₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado de fenil-alquiloxi(C₁₋₄)-carbonilo o Het⁵-carbonilo y

15 alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o cuando sea posible dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de halo, dimetilamina, amina, ciano, Het⁶, Het⁷-carbonilo o hidroxycarbonilo;

(iv) R⁵ y R⁶ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alquil(C₁₋₄)-carbonilo, alquil(C₁₋₄)-carbonilo sustituido con uno o cuando sea posible dos o tres sustituyentes halo;

(vi) L representa un alcanodiilo C₁₋₄, preferiblemente metanodiilo;

20 (vii) Het¹ representa un heterociclo seleccionado de piridinilo, pirimidinilo, indolilo, tiofenilo, benzotiofenilo, quinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinolinilo, isoquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolinilo, 2H-benzopirano, 3,4-dihidro-2H-benzopirano, 2H-benzotiopirano, 3,4-dihidro-2H-benzotiopirano o 1,3-benzodioxolilo;

(viii) Het² representa un heterociclo monocíclico seleccionado de piperidinilo, piperacino, piridinilo, pirrolidinilo o morfolinilo, estando dicho Het² opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes alquilo C₁₋₄;

25 (ix) Het⁴ representa tetrazolilo;

(x) Het⁵ representa morfolinilo;

(xi) Het⁶ representa un heterociclo monocíclico seleccionado de pirrolidinilo, piperacino o morfolinilo, estando dicho Het⁶ opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes hidroxilo, preferiblemente con un sustituyente hidroxilo;

30 (xii) Het⁷ representa un heterociclo monocíclico seleccionado de piperacino o morfolinilo, preferiblemente morfolinilo;

(xiii) Ar² representa radicales carbocíclicos que contienen uno o más anillos seleccionados del grupo que consiste en fenilo, benzociclobuteno, benzocicloheptano, benzosubereno, indenilo, 2,3-dihidroindenilo, 5,6,7,8-tetrahidronaftilo o naftilo.

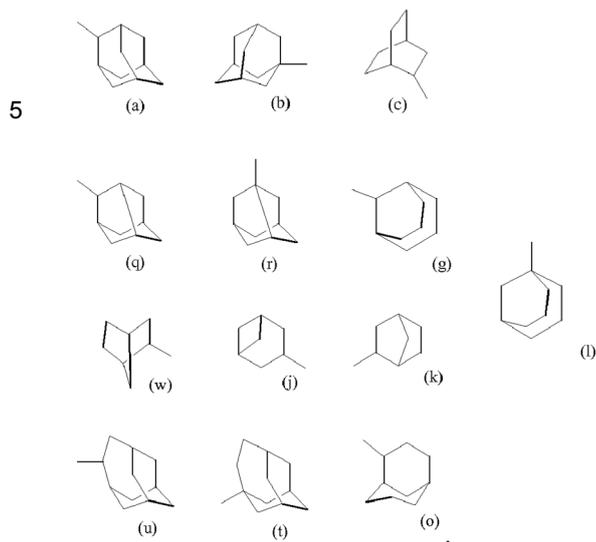
35 Un grupo particular de compuestos de fórmula (I) eran los compuestos mostrados por ser muy específicos para HSD1. Para estos compuestos de fórmula (I), se aplican una o más de las siguientes restricciones:

(i) n representa un número entero que es 1;

(ii) R¹ y R² representa cada uno independientemente alquilo C₁₋₄; o

R¹ y R² tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C₃₋₆;

(iii) R³ representa un radical monovalente que tiene una de las siguientes fórmulas



10 preferiblemente que tiene la fórmula (a) o (b) anterior, en donde dicho radical monovalente puede estar opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, halo o hidroxilo; preferiblemente que tiene la fórmula a) anterior opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, halo o hidroxilo;

(iv) Q representa Het¹ o Ar² en donde dichos Het¹ o Ar² están opcionalmente sustituidos con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de halo, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, hidroxilo, NR⁵R⁶,

15 alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o cuando sea posible dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de hidroxilcarbonylo, Het² o NR⁷R⁸, alquilo C₂₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado de fenil-alquilo C₁₋₄-carbonylo o Het⁵-carbonylo

y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o cuando sea posible dos o tres sustituyentes seleccionados de halo, Het⁶, alquilo C₁₋₄-carbonylo o hidroxilcarbonylo;

(v) R⁵ y R⁶ representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

20 (vii) L representa alcanodiilo C₁₋₄;

(viii) Het¹ representa un heterociclo seleccionado de piridinilo, piperidinilo, tiofenilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolinilo, 2H-benzopirano, 3,4-dihidro-2H-benzopirano, 3,4-dihidro-2H-benzotiopirano o 1,3-benzodioxol;

(ix) Het² representa piridinilo, pirrolidinilo o morfolinilo;

25 (x) Het⁶ representa morfolinilo;

(xi) Ar² representa fenilo, benzociclobuteno, benzocicloheptano, benzosubereno, 2,3-dihidroindenilo, 5,6,7,8-tetrahidronaftilo, naftilo o indenilo.

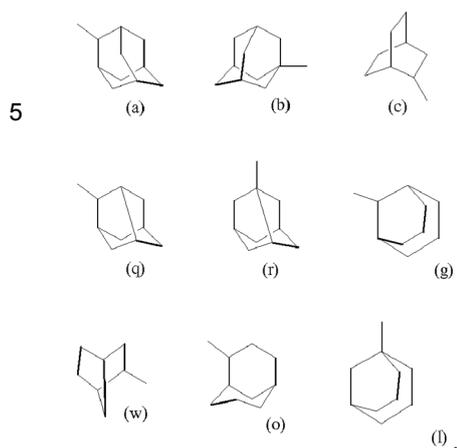
Se observó que un subgrupo de estos inhibidores muy específicos para HSD1 tiene una actividad superior y consiste en compuestos de las fórmulas (I) en los que se aplican una o más de las siguientes restricciones

(i) n representa un número entero que es 1;

(ii) R¹ y R² representa cada uno independientemente alquilo C₁₋₄; o

R¹ y R² tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C₃₋₆;

(iii) R³ representa un radical monovalente que tiene una de las siguientes fórmulas



10 en particular que tiene la fórmula (a) o (b) anterior, en donde dicho radical monovalente puede estar opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, halo o hidroxilo; preferiblemente que tiene la fórmula a) anterior opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, halo o hidroxilo;

(iv) Q representa Het¹ o Ar² en donde dichos Het¹ o Ar² están opcionalmente sustituidos con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de halo, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, hidroxilo, NR⁵R⁶,

15 alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o cuando sea posible dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de hidroxilcarbonylo, Het² o NR⁷R⁸, alquilo C₂₋₄ sustituido con un Het⁵-carbonylo

y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o cuando sea posible dos o tres sustituyentes seleccionados de halo, Het⁶, alquilo C₁₋₄-carbonylo o hidroxilcarbonylo;

(v) R⁵ y R⁶ representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

(vi) L representa alcanodiilo C₁₋₄;

20 (vii) Het¹ representa un heterociclo seleccionado de piridinilo, piperidinilo, tiofenilo, 2H-benzopirano, 3,4-dihidro-2H-benzopirano, 3,4-dihidro-2H-benzotiopirano o 1,3-benzodioxol;

(viii) Het² representa pirrolidinilo o morfolinilo;

(ix) Het⁵ representa morfolinilo;

(x) Het⁶ representa morfolinilo;

25 (xi) Het⁷ representa morfolinilo;

(ix) Ar² representa fenilo, benzociclobuteno, benzocicloheptano, benzosubereno,

5,6,7,8-tetrahidronaftilo, naftilo o indenilo.

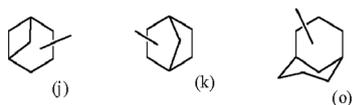
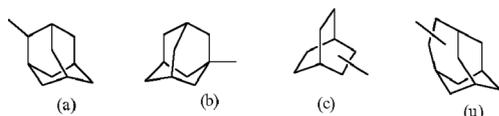
Compuestos interesantes adicionales según la invención son los compuestos de las fórmulas (I) en los que se aplican una o más de las siguientes restricciones

(i) n representa un número entero que es 1;

5 (ii) R¹ y R² representa cada uno independientemente alquilo C₁₋₄; o

R¹ y R² tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C₃₋₆;

(iii) R³ representa un radical monovalente que tiene una de las siguientes fórmulas



10

en donde dicho radical monovalente puede estar opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄, halo o hidroxilo; en particular que tiene la fórmula (a) o (b) anterior, en donde dicho radical monovalente puede estar opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄, halo o hidroxilo; preferiblemente que tiene la fórmula a) anterior opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄, halo o hidroxilo;

15

(iv) Q representa cicloalquilo C₃₋₈, Het¹ o Ar² en donde dichos cicloalquilo C₃₋₈, Het¹ o Ar² están opcionalmente sustituidos con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de halo, alquilo C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄, hidroxilo, nitro, NR⁵R⁶, alquiloxi C₁₋₄ sustituido con uno o cuando sea posible dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de hidroxycarbonilo, Het² o NR⁷R⁸, y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o cuando sea posible dos o tres sustituyentes halo, preferiblemente trifluorometilo;

20

(v) R⁵ y R⁶ representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄, o alquilo C₁₋₄ sustituido con fenilo;

(vi) L representa alcanodiilo C₁₋₄;

(vii) Het¹ representa un heterociclo seleccionado de piridinilo, piperidinilo, o tiofenilo;

25 (viii) Het² representa piperidinilo, pirrolidinilo o morfolinilo;

(ix) Ar² representa fenilo, naftilo o indenilo.

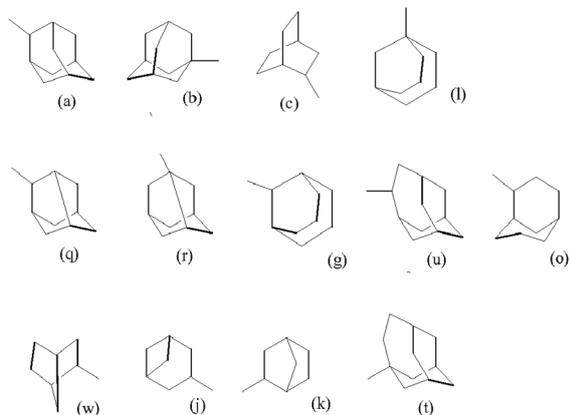
Un grupo particular de compuestos de fórmula (I) son aquellos en los que se aplican una o más de las siguientes restricciones:

(i) n representa un número entero que es 1;

30 (ii) R¹ y R² representa cada uno independientemente alquilo C₁₋₄; o

R¹ y R² tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C₃₋₆;

(iii) R³ representa un radical monovalente que tiene una de las siguientes fórmulas



5 preferiblemente que tiene la fórmula (a) anterior, en donde dicho radical monovalente puede estar opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄, halo o hidroxilo;

(iv) R⁴ representa hidrógeno;

10 (v) Q representa Het¹ o Ar² en donde dichos cicloalquilo C₃₋₈, Het¹ o Ar² están opcionalmente sustituidos con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de halo, alquilo C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄, hidroxilo, nitro, NR⁵R⁶,

alquiloxi C₁₋₄ sustituido con uno o cuando sea posible dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de hidroxycarbonilo, Het² o NR⁷R⁸, alqueno C₂₋₄ sustituido con fenil-alquil(C₁₋₄)-oxycarbonilo y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o cuando sea posible dos o tres sustituyentes seleccionados de, halo, Het⁶, Het⁷-carbonilo, alquiloxi(C₁₋₄)-carbonilo o hidroxycarbonilo;

15 (vi) R⁵ y R⁶ representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄ sustituido con fenilo;

(vii) L representa alcanodiilo C₁₋₄;

(viii) Het¹ representa un heterociclo seleccionado de piridinilo, tiofenilo, 2H-benzopirano, 3,4-dihidro-2H-benzopirano, 3,4-dihidro-2H-benzotiopirano o 1,3-benzodioxolilo;

(ix) Het² representa piperidinilo, pirrolidinilo o morfolinilo;

20 (x) Het⁶ representa un heterociclo monocíclico seleccionado de piperacino o morfolinilo, preferiblemente morfolinilo;

(xi) Ar² representa fenilo, benzociclobuteno, benzocicloheptano, benzosubereno, 2,3-dihidroindeno, 1,2-dihidronaftilo, 5,6,7,8-tetrahidronaftilo, naftilo o indeno.

Un grupo preferido de compuestos consiste en los compuestos de fórmula (l) en los que se aplican una o más de las siguientes restricciones:

25 (i) Q representa fenilo, dicho fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de halo, preferiblemente cloro o flúor, o alquiloxi C₁₋₄, preferiblemente metoxi. ;

(ii) n es 1;

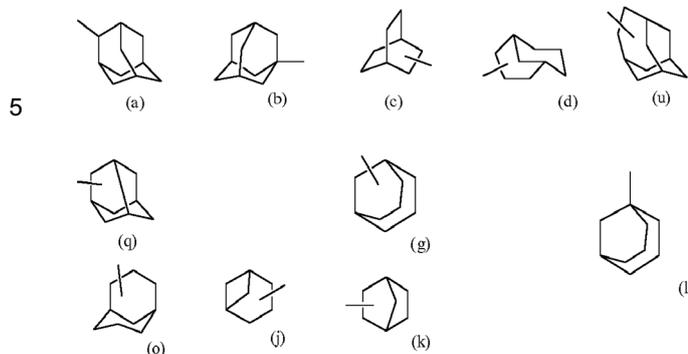
(iii) m es 0;

(iv) R¹ y R² representan alquilo C₁₋₄, preferiblemente metilo; o

R^1 y R^2 tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C_{3-6} , preferiblemente ciclopropilo;

(v) R^4 representa hidrógeno;

(vi) R^3 representa un radical monovalente que tiene una de las siguientes fórmulas



10 en donde dicho radical monovalente puede estar opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o tres sustituyentes seleccionados de halo, carbonilo, hidroxilo o alquilo C_{1-4} , preferiblemente metoxi, en particular R^3 representa un radical monovalente que tiene la fórmula (a) o (b) anterior opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, carbonilo, hidroxilo o alquilo C_{1-4} ; preferiblemente que tiene la fórmula a) anterior opcionalmente sustituido con hidroxilo o alquilo C_{1-4} , preferiblemente metoxi.

También son de interés los compuestos de fórmula (l) en los que se aplican una o más de las siguientes restricciones;

15 (i) Het^1 representa un heterociclo seleccionado de piperidinilo, pirimidinilo, piracínilo, piperacínilo, piridacínilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, 1,8-naftiridinilo, 1,6-naftiridinilo, quinazolinilo, ftalacínilo o 1,3-benzodioxolilo;

20 (ii) Q representa Het^1 o Ar^2 en donde dichos Het^1 o Ar^2 están opcionalmente sustituidos con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de halo, alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , hidroxilo, NR^5R^6 , alquilo C_{1-4} sustituido con uno o cuando sea posible dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de hidroxycarbonilo, Het^2 o NR^7R^8 , y alquilo C_{1-4} sustituido con uno o cuando sea posible dos o tres sustituyentes halo; o Q representa fenilo, dicho fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de halo, preferiblemente cloro o flúor, o alquilo C_{1-4} , preferiblemente metoxi;

(iii) n representa un número entero que es 1;

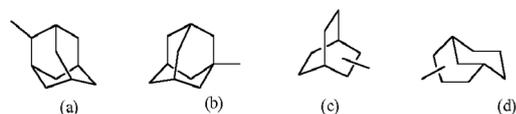
25 (iv) m es 0;

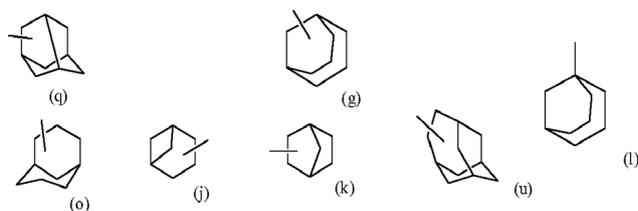
(v) R^1 y R^2 representan alquilo C_{1-4} , en particular metilo; o

R^1 y R^2 tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C_{3-6} , preferiblemente ciclopropilo;

(vi) R^4 representa hidrógeno;

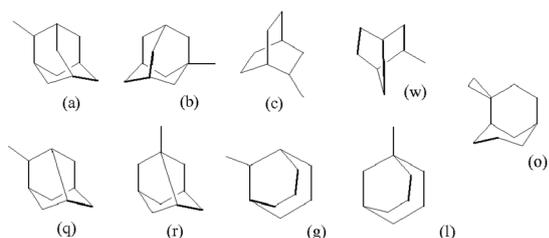
30 (vii) R^3 representa un radical monovalente que tiene una de las siguientes fórmulas





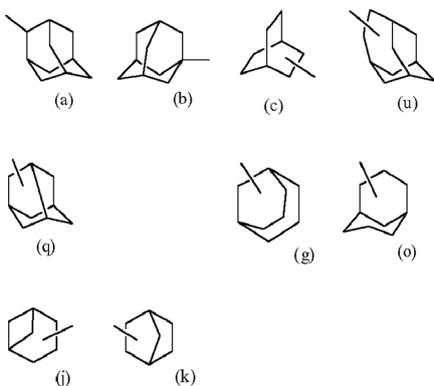
en donde dicho radical monovalente puede estar opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o tres sustituyentes seleccionados de halo, carbonilo, hidroxilo o alquiloxi C₁₋₄, preferiblemente metoxi; o

R³ representa un radical monovalente que tiene una de las siguientes fórmulas



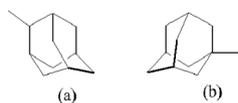
5

en donde dicho radical monovalente puede estar opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄, halo o hidroxilo; o R³ representa un radical monovalente que tiene una de las siguientes fórmulas



10

en donde dicho radical monovalente puede estar opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄, halo o hidroxilo; preferiblemente R³ representa un radical monovalente que tiene una de las siguientes fórmulas



15

20

en donde dicho radical monovalente puede estar opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o tres sustituyentes seleccionados de halo, carbonilo, hidroxilo o alquiloxi C₁₋₄, preferiblemente un sustituyente seleccionado de bromo, fluoro, cloro, hidroxilo o metoxi; aún más preferiblemente los compuestos en lo que el sustituyente R³ es 2-adamantilo opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄, halo, oxo, carbonilo o hidroxilo, preferiblemente un sustituyente seleccionado de bromo, fluoro, cloro, hidroxilo o metoxi;

(viii) R⁵ y R⁶ representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

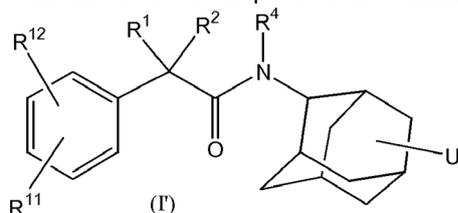
(x) L representa alcanodiilo C₁₋₄;

(xi) Het¹ representa un heterociclo seleccionado de piridinilo, piperidinilo, tiofenilo o 1,3-benzodioxol;

(xii) Het² representa piridinilo, pirrolidinilo o morfolinilo;

(xiii) Ar² representa fenilo, naftilo o indenilo.

- 5 Un grupo particular de compuestos son los compuestos de fórmula (I) en los que R³ es 2-adamantilo opcionalmente sustituido y en los que Q representa un fenilo opcionalmente sustituido, posteriormente mencionados en la presente memoria como los compuestos de fórmula (I')



las sales por adición farmacéuticamente aceptables y las formas estereoquímicamente isómeras de los mismos en donde

- 10 R¹ y R² representa cada uno independientemente alquilo C₁₋₄; en particular metilo; o

R¹ y R² tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C₃₋₆, en particular ciclopropilo o ciclobutilo;

R⁴ representa hidrógeno;

U representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄, fenilo, halo, oxo, carbonilo o hidroxilo

- 15 R⁵ y R⁶ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alquiloxi(C₁₋₄)-alquilo(C₁₋₄), alquiloxi(C₁₋₄)-carbonilo, alquil(C₁₋₄)-carbonilo, alquil(C₁₋₄)-carbonilo sustituido con uno o cuando sea posible dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de halo, alquilo C₁₋₄ y alquiloxi C₁₋₄ o R⁵ y R⁶ representan cada uno independientemente alquilo C₁₋₄ sustituido con fenilo;

R⁷ y R⁸ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

- 20 R¹¹ y R¹² se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄, hidroxilo, nitro, Het⁴, fenilo, feniloxi, alquiloxi(C₁₋₄)-carbonilo, hidroxycarbonilo, NR⁵R⁶, alquiloxi C₁₋₄ sustituido con uno o cuando sea posible dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de hidroxycarbonilo, Het² o NR⁷R⁸, alqueno C₂₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado de fenil-alquiloxi(C₁₋₄)-carbonilo, alquiloxi(C₁₋₄)-carbonilo, hidroxycarbonilo, Het⁵-carbonilo, y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o cuando sea posible dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halo, dimetilamino, trimetilamino, amino, ciano, Het⁶, Het⁷-carbonilo, alquiloxi(C₁₋₄)-carbonilo o hidroxycarbonilo;
- 25

Het² representa un heterociclo monocíclico seleccionado de piperidinilo, piridinilo, piridacínilo, pirimidinilo, piracínilo, piperacínilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, pirrolidinilo o morfolinilo, estando dicho Het² opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de hidroxilo, carbonilo, alquilo C₁₋₄ o alquiloxi C₁₋₄;

30

Het⁴ representa un heterociclo monocíclico seleccionado de piridacínilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, piracínilo, piperacínilo, triazolilo, tetrazolilo o morfolinilo, estando dicho Het⁴ opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de hidroxilo, carbonilo, alquilo C₁₋₄ o alquiloxi C₁₋₄;

- 35 Het⁵ representa un heterociclo monocíclico seleccionado de piridacínilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, piracínilo, piperacínilo o morfolinilo, estando dicho Het⁵ opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de hidroxilo, carbonilo, alquilo C₁₋₄ o alquiloxi C₁₋₄; preferiblemente piperacínilo o morfolinilo;

Het⁶ representa un heterociclo monocíclico seleccionado de piridacínilo, pirimidínilo, pirrolidinilo, piracínilo, piperacínilo o morfolínilo, estando dicho Het⁶ opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de hidróxi, carbonilo, alquilo C₁₋₄ o alquiloxi C₁₋₄;

5 Het⁷ representa un heterociclo monocíclico seleccionado de piridacínilo, pirimidínilo, pirrolidinilo, piracínilo, piperacínilo o morfolínilo, estando dicho Het⁷ opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de hidróxi, carbonilo, alquilo C₁₋₄ o alquiloxi C₁₋₄; preferiblemente piperacínilo o morfolínilo; en particular morfolínilo.

También son de interés los compuestos de fórmula (I') en los que se aplican una o más de las siguientes restricciones:

10 (i) R¹ y R² representa cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄; preferiblemente metilo o metoxi;

(ii) R⁴ representa hidrógeno;

(iii) U representa hidrógeno, hidróxi o halo, en particular hidrógeno, hidróxi, fluoro o cloro;

15 (iv) R⁵ y R⁶ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alquiloxi(C₁₋₄)-alquilo(C₁₋₄), alquil(C₁₋₄)-carbonilo o alquil(C₁₋₄)-carbonilo sustituido con halo;

(v) R⁷ y R⁸ representan alquilo C₁₋₄, preferiblemente metilo;

20 (vi) R¹¹ y R¹² se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, tal como, en particular, metilo o propilo, alquiloxi C₁₋₄, hidróxi, nitro, Het⁴, NR⁵R⁶, alquiloxi C₁₋₄ sustituido con uno o cuando sea posible dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de hidroxicarbonilo, Het² o NR⁷R⁸, alqueno C₂₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado de fenil-alquiloxi(C₁₋₄)-carbonilo, alquiloxi(C₁₋₄)-carbonilo, hidroxicarbonilo o Het⁵-carbonilo, y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o cuando sea posible dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halo, dimetilamino, trimetilamino, amino, Het⁶, Het⁷-carbonilo o hidroxicarbonilo;

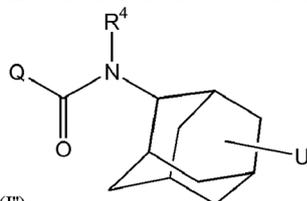
(vii) Het² representa piperidinilo, piperacínilo, pirrolidinilo o morfolínilo, estando dicho Het² opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄, en particular metilo;

25 (viii) Het⁴ representa tetrazolilo;

(ix) Het⁵ representa morfolínilo;

(x) Het⁶ representa piridacínilo, pirrolidinilo o morfolínilo, estando dicho Het⁶ opcionalmente sustituido con carbonilo o alquilo C₁₋₄.

También son de interés los compuestos de fórmula (I'')



30 (I'') las sales por adición farmacéuticamente aceptables y las formas estereoquímicamente isómeras de los mismos, en donde

R⁴ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄;

U representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄, fenilo, halo, oxo, carbonilo o hidróxi;

35 Q representa Het¹ o Ar², en donde dichos Het¹ o Ar² están opcionalmente sustituidos con uno o cuando sea posible más sustituyentes seleccionados de halo, alquilo C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄, hidróxi, nitro, Het⁴, fenilo, feniloxi, alquiloxi(C₁₋₄)-carbonilo, hidroxicarbonilo, NR⁵R⁶,

alquiloxi C₁₋₄ sustituido con uno o cuando sea posible dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de hidroxycarbonilo, Het² y NR⁷R⁸, y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o cuando sea posible dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halo o hidroxycarbonilo;

5 R⁵ y R⁶ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alquiloxi(C₁₋₄)-alquilo(C₁₋₄), alquiloxi(C₁₋₄)-carbonilo, alquil(C₁₋₄)-carbonilo, alquil(C₁₋₄)-carbonilo sustituido con uno o cuando sea posible dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de halo, alquilo C₁₋₄ y alquiloxi C₁₋₄ o R⁵ y R⁶ representan cada uno independientemente alquilo C₁₋₄ sustituido con fenilo;

R⁷ y R⁸ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

10 Het¹ representa un heterociclo bicíclico seleccionado de indolilo, isoindolilo, indolinilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, 1,8-naftiridinilo, 1,6-naftiridinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinolinilo, isoquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolinilo, quinazolinilo, ftalacinilo, 2H-benzopiraniilo, 3,4-dihidro-2H-benzopiraniilo, 2H-benzotiopiraniilo, 3,4-dihidro-2H-benzotiopiraniilo o 1,3-benzodioxolilo;

15 Het² representa un heterociclo monocíclico seleccionado de piperidinilo, piridinilo, piridacinilo, pirimidinilo, piracino, piperacino, 2H-pirrolilo, pirrolilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, pirrolidinilo o morfolinilo, estando dicho Het² opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de hidroxilo, alquilo C₁₋₄ o alquiloxi C₁₋₄;

20 Het⁴ representa un heterociclo monocíclico seleccionado de piridacinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, piracino, piperacino o morfolinilo, estando dicho Het⁴ opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de hidroxilo, carbonilo, alquilo C₁₋₄ o alquiloxi C₁₋₄;

Ar² representa radicales carbocíclicos que contienen dos anillos seleccionados del grupo que consiste en benzociclobuteno, benzocicloheptaniilo, benzosubereniilo, indenilo, 2,3-dihidroindenilo o 5,6,7,8-tetrahidronaftilo.

25 Un grupo adicional de compuestos son los compuestos de fórmula (I") en los que se aplican una o más de las siguientes restricciones;

(i) U representa hidrógeno, halo o hidroxilo;

(ii) Q representa Het¹ o Ar², en donde dichos Het¹ o Ar² están opcionalmente sustituidos con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de halo, alquilo C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄, hidroxilo, alquiloxi(C₁₋₄)-carbonilo,

alquiloxi C₁₋₄ sustituido con hidroxycarbonilo, y

30 alquilo C₁₋₄ sustituido con hidroxycarbonilo;

(iii) Het¹ representa un heterociclo bicíclico seleccionado de benzotiofenilo, quinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, isoquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolinilo, 2H-benzopiraniilo, 3,4-dihidro-2H-benzopiraniilo o 2H-benzotiopiraniilo;

(iv) Ar² representa benzociclobuteno, benzocicloheptaniilo, benzosubereniilo, indenilo, 2,3-dihidroindenilo o 5,6,7,8-tetrahidronaftilo.

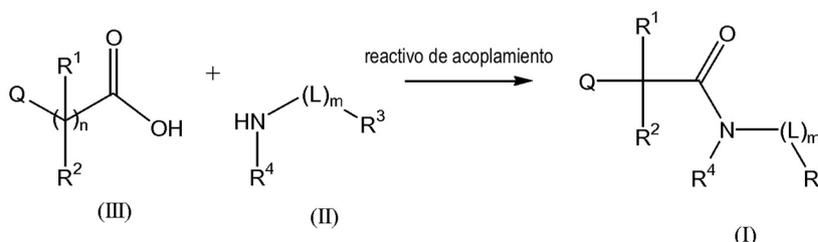
35 Los compuestos amidados de esta invención se pueden preparar mediante cualquiera de varios procedimientos sintéticos estándar comúnmente usados por los expertos en la especialidad de la química orgánica y descritos, a modo de ejemplo, en; "Introduction to organic chemistry" Streitweiser y Heathcock - Macmillan Publishing Co., Inc. - segunda edición - Nueva York - Sección 24.7 (parte A) p 753-756. En general, las amidas se pueden preparar a través de una adición nucleófila catalizada por bases entre el ácido carboxílico apropiado con la correspondiente amina (esquema 1), o a través de una reacción de sustitución nucleófila en la que la amina apropiada reacciona con el correspondiente haluro de acilo (esquema 2), anhídrido o éster, para dar la amida requerida.

40

45 Cuando se acoplan los ácidos a las aminas, se usan reactivos de acoplamiento químico estándar tales como carbonildiimidazol (CDI), 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC) o hidrocloreto de 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI) en presencia o ausencia de hidroxibenzotriazol (HOBt). En general, la adición de los ácidos carboxílicos de fórmula (III) a las aminas de fórmula (II) bajo condiciones de reacción

5 catalizadas por bases da como resultado la formación de la sal de amina que está en equilibrio con su ácido y base débil. Para forzar el equilibrio hacia la formación de la amida de fórmula (I), un agente de deshidrogenación tal como carbodiimidas, por ejemplo DCC y CDI, se añade a la mezcla de reacción.

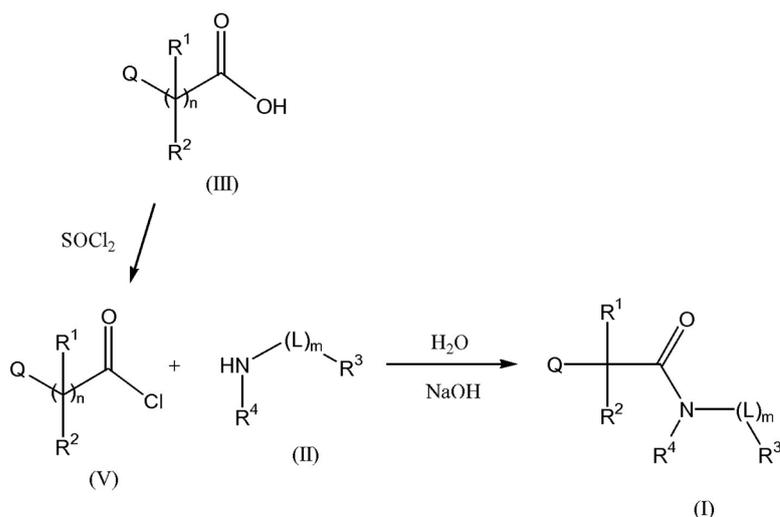
Esquema 1



En una realización alternativa, los ácidos carboxílicos se convierten en los correspondientes haluros de acilo mediante reacción con, por ejemplo, cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo. Posteriormente, dicho haluro de acilo (V) se añade a la amina de fórmula (II) para dar la amida de fórmula (I) usando procedimientos de reacción conocidos en la especialidad tales como el método de Schotten-Baumann.

10

Esquema 2

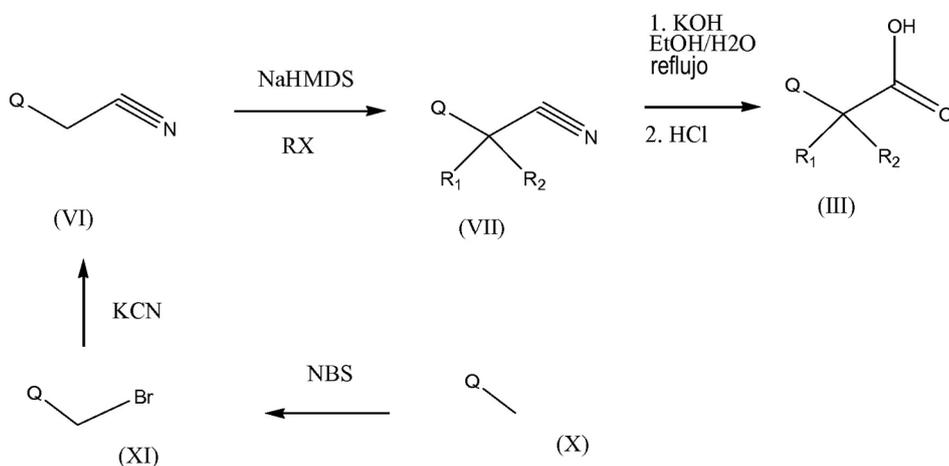


15 Los ácidos carboxílicos de fórmula (III) y las aminas de fórmula (II) están fácilmente disponibles, o se pueden preparar usando métodos que son muy conocidos en la especialidad. Muchos compuestos están disponibles comercialmente, por ejemplo, de Aldrich Chemicals, o, cuando los compuestos no están disponibles comercialmente, se pueden preparar fácilmente a partir de precursores usando transformaciones directas que son muy conocidos en la especialidad.

20 Por ejemplo, los ácidos carboxílicos se preparan lo más a menudo mediante hidrólisis de nitrilos (esquema 3), carbonatación de compuestos organometálicos u oxidación de alcoholes primarios o aldehídos, véanse, a modo de ejemplo; "Introduction to organic chemistry" Streitweiser y Heathcock - Macmillan Publishing Co., Inc. – segunda edición – Nueva York - Sección 19.6 p 509-511. En particular, los ácidos carboxílicos de fórmula (III) se preparan a partir de los correspondientes (hetero)arilacetonitrilos (VI) mediante la conversión en el derivado de dialquilo o espiroalquilo (VII) usando, p. ej., hexametildisilazano sódico y yoduro de metilo o dibromobutano (véase, p. ej.,
 25 Trivedi y cols., J. Med. Chem. 1993, 36, 3300), seguido por hidrólisis bajo condiciones ácidas o básicas hasta el ácido carboxílico III deseado. Ácidos y bases apropiados en la hidrólisis son, por ejemplo, H₂SO₄ y KOH. La reacción de hidrólisis se puede realizar convenientemente usando calentamiento por microondas. Muchos de los nitrilos de fórmula (VI) están disponibles comercialmente, o, cuando no están disponibles, se pueden preparar fácilmente a partir de derivados de (hetero)aril-metilo (X) disponibles bajo condiciones conocidas en la especialidad,

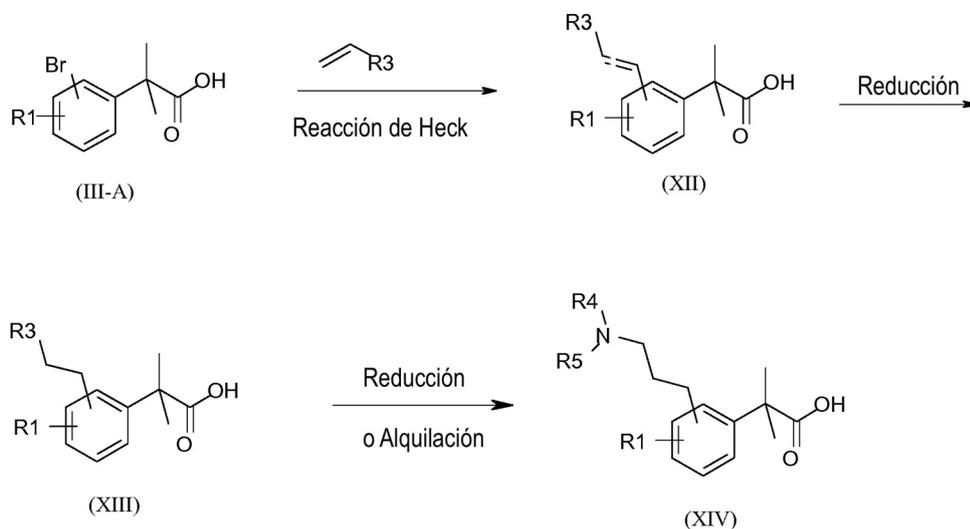
por ejemplo mediante bromación usando N-bromo-succinamida (NBS) seguida por sustitución de bromo por CN usando, por ejemplo, KCN.

Esquema 3



- 5 En muchos casos, los ácidos carboxílicos en los que Q representa un arilo sustituido con bromo (III-A) se modificaron adicionalmente según el esquema de reacción 4. En una primera etapa, el sustituyente bromo se modificó usando la reacción de Heck con ésteres acrílicos, amidas o acrilonitrilo para obtener compuestos de fórmula (XII). La reducción del doble enlace y los grupos funcionales daba aminas sustituidas de fórmula (XIV).

Esquema 4

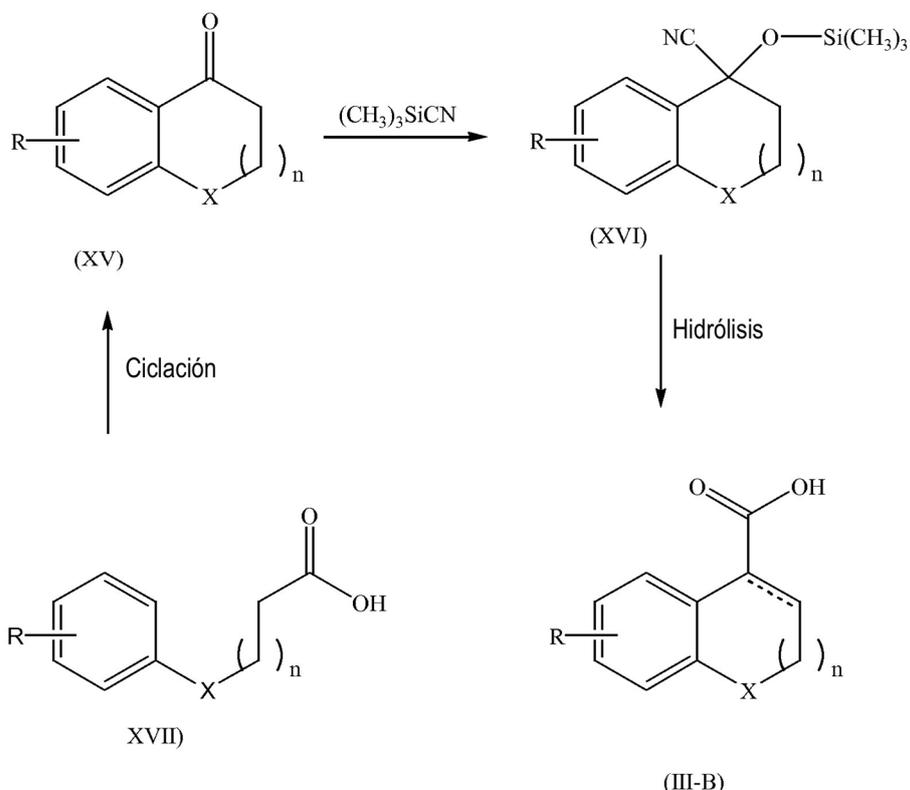


10

Para los compuestos de fórmula (I) en los que Q representa radicales carbocíclicos que contienen dos anillos, se sintetizaron los ácidos carboxílicos bicíclicos apropiados de fórmula (III-B), por ejemplo, mediante la adición de cianuro de trimetilsililo a las correspondientes cetonas (XV) seguido por hidrólisis ácida o básica de compuestos de nitrilo (XVI) usando condiciones estándar. Las cetonas, que no estaban disponibles, se sintetizaron mediante ciclación intramolecular los correspondientes ácidos (XVIII) (véase el esquema 5).

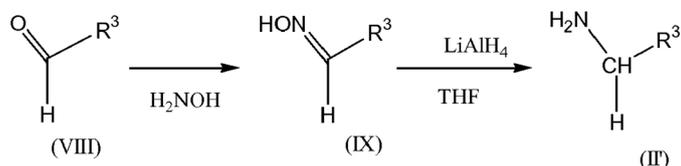
15

Esquema 5



Las aminas de fórmula (II) se preparan generalmente usando técnicas conocidas en la especialidad, véase, a modo de ejemplo, en; "Introduction to organic chemistry" Streitweiser y Heathcock - Macmillan Publishing Co., Inc. – segunda edición - Nueva York - Sección 24.6 p 742-753, y comprenden la síntesis a través de la alquilación indirecta de los haluros de (hetero)arilo apropiados, en particular mediante la síntesis de Gabriel, a través de la reducción de los correspondientes de nitro o nitrilo, a través de amidación reductiva usando, por ejemplo, la reacción de Eschweiler-Clarke y en particular a través de la reducción de oximas (IX) que se pueden preparar a partir de aldehídos o cetonas (VIII) mediante la reacción con hidroxilamina (esquema 6). En este último caso, las oximas se reducen mediante hidruro de litio y aluminio o hidrogenación catalítica usando un catalizador apropiado tal como níquel Raney, realizándose dicha reducción en un disolvente anhidro inerte tal como éter o tetrahidrofurano (THF).

Esquema 6



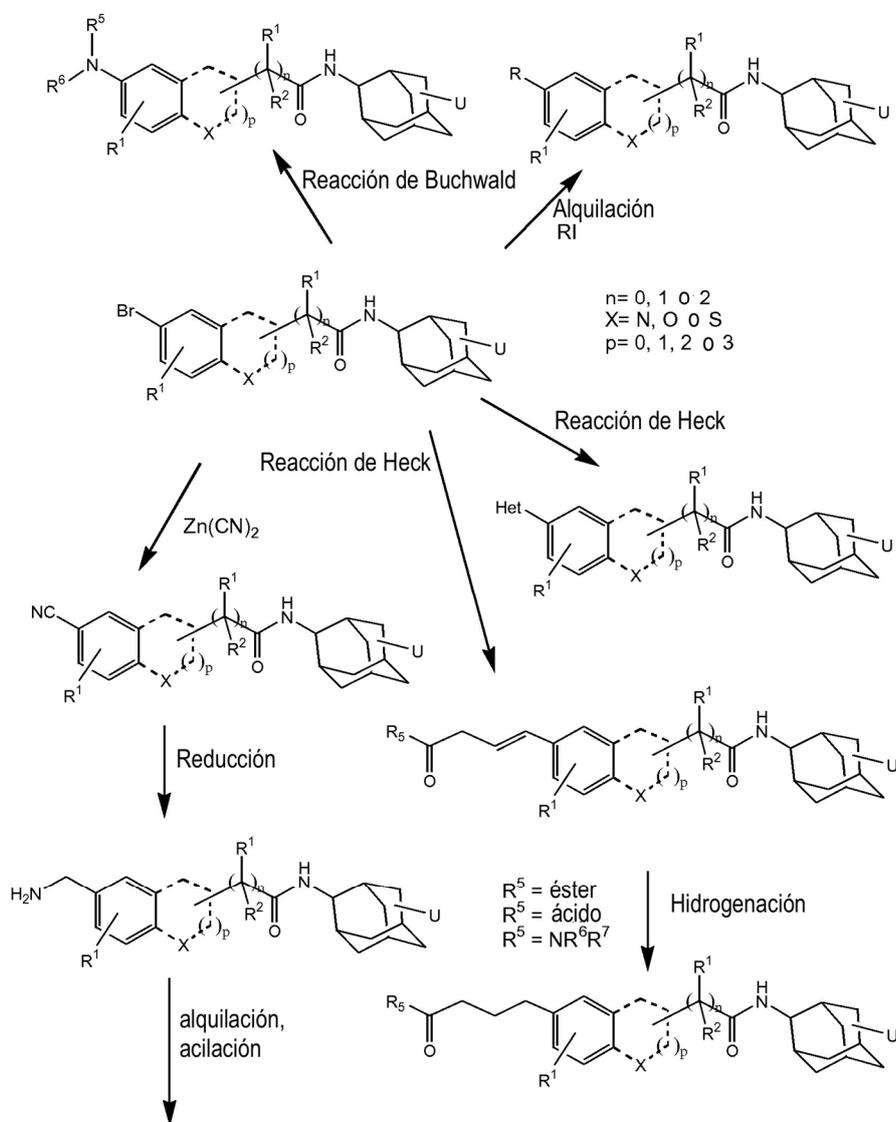
Ejemplos adicionales para la síntesis de compuestos de fórmula (I) usando uno cualquiera de los susodichos métodos sintéticos se proporcionan en la parte experimental posteriormente.

Cuando sea necesario o se desee, se puede realizar una cualquiera o más de las siguientes etapas adicionales en cualquier orden:

- (i) retirar cualesquiera grupo o grupos protectores restantes;
- (ii) convertir un compuesto de fórmula (I) o una forma protegida del mismo en un compuesto de fórmula (I) adicional o una forma protegida del mismo;

- (iii) convertir un compuesto de fórmula (I) o una forma protegida del mismo en una sal, una amina cuaternaria o un solvato de un compuesto de fórmula (I) o una forma protegida del mismo;
- (iv) convertir una sal, una amina cuaternaria o un solvato de un compuesto de fórmula (I) o una forma protegida del mismo en un compuesto de fórmula (I) o una forma protegida del mismo;
- 5 (v) convertir una sal, una amina cuaternaria o un solvato de un compuesto de fórmula (I) o una forma protegida del mismo en otra sal farmacéuticamente aceptable, una amina cuaternaria o un solvato de un compuesto de fórmula (I) o una forma protegida del mismo;
- (vi) cuando el compuesto de fórmula (I) se obtiene como una mezcla de enantiómeros (R) y (S), resolver la mezcla para obtener el enantiómero deseado;
- 10 (vii) cuando los compuestos de fórmula (I) en los que Q consiste en radicales carbocíclicos sustituidos con bromo que contienen uno o dos anillos, son posibles diversas conversiones, véase, por ejemplo, el esquema 7 que comprende;
- a) alquilación usando, por ejemplo, yoduro de alquilo
- b) conversión en una amina usando la reacción de Buchwald
- 15 c) arilación usando condiciones de Heck
- d) alquilación usando condiciones de reacción de Heck
- e) conversión en nitrilo usando, por ejemplo, cianuro potásico y una posible conversión adicional del nitrilo así obtenido en una amina que se puede alquilar o acilar bajo condiciones conocidas en la especialidad.

Esquema 7



5 Será apreciado por los expertos en la especialidad que en los procedimientos descritos anteriormente los grupos funcionales de compuestos intermedios pueden necesitar ser bloqueados por grupos protectores.

10 Grupos funcionales que es deseable proteger incluyen hidroxilo, amino y ácido carboxílico. Grupos protectores adecuados para hidroxilo incluyen grupo trialquilsililo (p. ej. *tert*-butildimetilsililo, *tert*-butildifenilsililo o trimetilsililo), bencilo y tetrahidropiraniolo. Grupos protectores adecuados para amino incluyen *tert*-butiloxicarbonilo o benciloxicarbonilo. Grupos protectores adecuados para ácido carboxílico incluyen ésteres alquílicos C₍₁₋₆₎ o bencilícos.

La protección y desprotección de grupos funcionales puede tener lugar antes o después de una etapa de reacción.

15 El uso de grupos protectores se describe a fondo en 'Protective Groups in Organic Chemistry', editado por J W F McOmie, Plenum Press (1973), y 'Protective Groups in Organic Synthesis' 2ª edición, T W Greene & P G M Wutz, Wiley Interscience (1991).

20 Adicionalmente, los átomos de N en los compuestos de fórmula (I) se pueden metilar mediante métodos conocidos en la especialidad usando CH₃-I en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, 2-propanona, tetrahidrofurano o dimetilformamida.

Los compuestos de fórmula (I) también se pueden convertir unos en otros siguiendo procedimientos conocidos en la especialidad de transformación de grupos funcionales, se los que algunos ejemplos se mencionan anteriormente en la presente memoria.

- 5 Los compuestos de fórmula (I) también se pueden convertir en las correspondientes formas de *N*-óxido siguiendo procedimientos conocidos en la especialidad para convertir un nitrógeno trivalente en su forma de *N*-óxido. Dicha reacción de *N*-oxidación se puede llevar a cabo generalmente al hacer reaccionar la materia prima de fórmula (I) con 3-fenil-2-(fenilsulfonyl)oxaciridina o con un peróxido orgánico o inorgánico apropiado. Peróxidos inorgánicos apropiados comprenden, por ejemplo, peróxido de hidrógeno, peróxidos de metales alcalinos o alcalinotérreos, p. ej. peróxido sódico, peróxido potásico; peróxidos orgánicos apropiados pueden comprender peroxiácidos tales como, por ejemplo, ácido bencenocarboperoxoico o ácido bencenocarboperoxoico sustituido con halo, p. ej. ácido 3-clorobencenocarboperoxoico, ácidos peroxoalcanoicos, p. ej. ácido peroxoacético, alquilhidroperóxidos, p. ej. hidroperóxido de *t*-butilo. Disolventes adecuados son, por ejemplo, agua, alcanoles inferiores, p. ej. etanol y similares, hidrocarburos, p. ej. tolueno, cetonas, p. ej. 2-butanona, hidrocarburos halogenados, p. ej. diclorometano, y mezclas de tales disolventes.

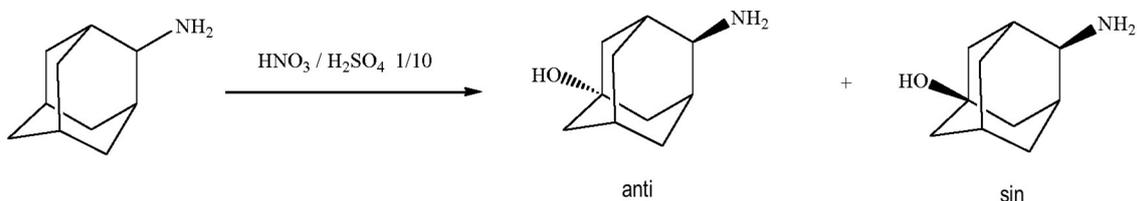
Se pueden obtener formas estereoquímicamente isómeras puras de los compuestos de fórmula (I) mediante la aplicación de procedimientos conocidos en la especialidad. Los diastereoisómeros se pueden separar mediante métodos físicos tales como cristalización selectiva y técnicas cromatográficas, p. ej. distribución en contracorriente, cromatografía de líquidos y similares.

Algunos de los compuestos de fórmula (I) y algunos de los productos intermedios en la presente invención pueden contener un átomo de carbono asimétrico. Se pueden obtener formas estereoquímicamente isómeras de dichos compuestos y dichos productos intermedios mediante la aplicación de procedimientos conocidos en la especialidad. Por ejemplo, los diastereoisómeros se pueden separar mediante métodos físicos tales como cristalización selectiva o técnicas cromatográficas, p. ej. distribución en contracorriente, cromatografía de líquidos y métodos y similares. Los enantiómeros se pueden obtener a partir de mezclas racémicas al convertir en primer lugar dichas mezclas racémicas con agentes de resolución adecuados tales como, por ejemplo, ácidos quirales, en mezclas de sales o compuestos diastereoisómeros; a continuación separar físicamente dichas mezclas de sales o compuestos diastereoisómeros mediante, por ejemplo, cristalización selectiva o técnicas cromatográficas, p. ej. cromatografía de líquidos y métodos similares; y finalmente convertir dichas sales o compuestos diastereoisómeros separados en los correspondientes enantiómeros. También se pueden obtener formas estereoquímicamente isómeras puras a partir de las formas estereoquímicamente isómeras puras de los productos intermedios y las materias primas apropiados, con tal de que las reacciones implicadas se produzcan estereoespecíficamente.

Un modo alternativo de separar las formas enantiómeras de los compuestos de fórmula (I) y los productos intermedios implica cromatografía de líquidos, en particular cromatografía de líquidos usando una fase estacionaria quiral.

40 Un grupo particular de productos intermedios enantiómeros para los compuestos de la presente invención consiste en el isómero *sin* y *anti* de 1-hidroxi-4-aminoadamantano, un producto intermedio usado en la síntesis de los compuestos de fórmula (I) en los que R³ representa un 2-adamantilo opcionalmente sustituido.

45 El 1-hidroxi-4-aminoadamantano se prepara generalmente mediante la hidroxilación de 2-aminoadamantano, por ejemplo, usando una mezcla de ácido nítrico y sulfúrico (Khimiko Farmatsevticheskii Zhurnal 1986, 20, 810; Zhurnal Organicheskoi Khimii 1976, 2369).



La reacción da dos estereoisómeros de 1-hidroxi-4-aminoadamantano en una relación 3:1 a 1:1 a favor del isómero *sin*. Como se encontraba que los isómeros *anti* tienen una actividad inhibitoria de HSD1 mejorada, sería deseable tener un método de síntesis que diera una mejor selectividad a favor del isómero *anti*.

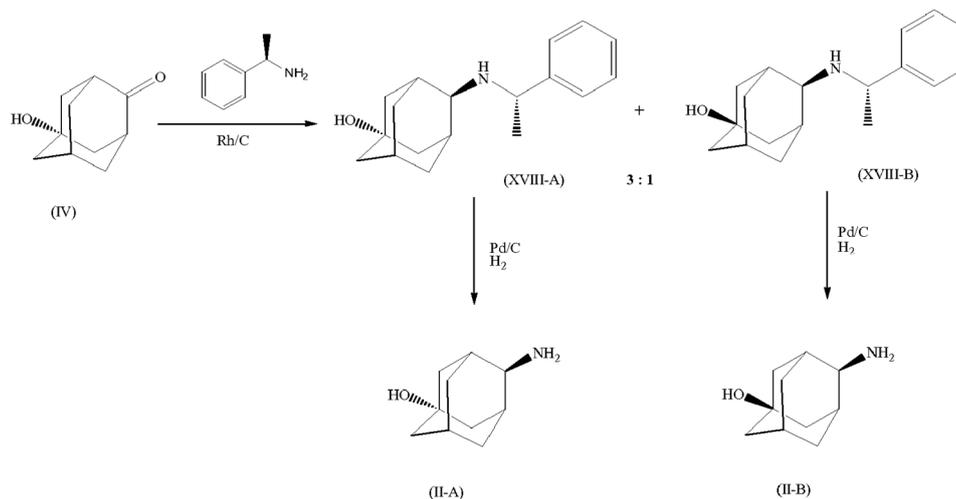
Alternativamente, se puede obtener 1-hidroxi-4-aminoadamantano a partir de la correspondiente cetona después de la aminación reductiva, es decir la cetona cíclica se pueden convertir en la amina a través de una formación de imina de oxima y una reducción consecutiva del doble enlace. La reducción se puede realizar usando hidruro de litio y

aluminio, níquel Raney o metales nobles como paladio, platino, rutenio o rodio soportados sobre carbono. La aminación reductiva usando borohidruros es una etapa alternativa (un método bien conocido descrito, por ejemplo, en *Advanced of organic chemistry* de marzo de 2003). La selectividad de la reducción depende de la estructura del sustrato (cetona) y el catalizador usado.

5 Dado el hecho de que los dos isómeros de 1-hidroxi-4-aminoadamantano obtenidos después de la reducción de oxima o después de la aminación reductiva con amoníaco no son detectables en LCMC o GCMS, es muy difícil separarlos. La reacción de acoplamiento con un ácido de fórmula (III) da una mezcla de dos productos de acoplamiento de fórmula (I), que son separables usando cromatografía. Sin embargo, a fin de reducir los costes de la síntesis y mejorar el rendimiento de los isómeros anti, sería deseable apartarse en cambio de los productos intermedios enantiómeros puros.

15 Un objetivo de la presente invención es proporcionar una solución para el susodicho problema, que consiste en un método para preparar 1-hidroxi-4-aminoadamantano, comprendiendo dicho método la aminación reductiva de 5-hidroxi-adamantan-2-ona con L(-)-1-feniletilamina mediante catálisis usando, por ejemplo, rutenio soportado sobre carbono (Esquema 8). La selectividad proporcionada era 3:1 a favor del estereoisómero anti. Los isómeros obtenidos son fáciles de separar y la desbencilación posterior de 4-(1-fenil-etilamino)-adamantan-1-ol anti da 1-hidroxi-4-aminoadamantano anti puro.

Esquema 8

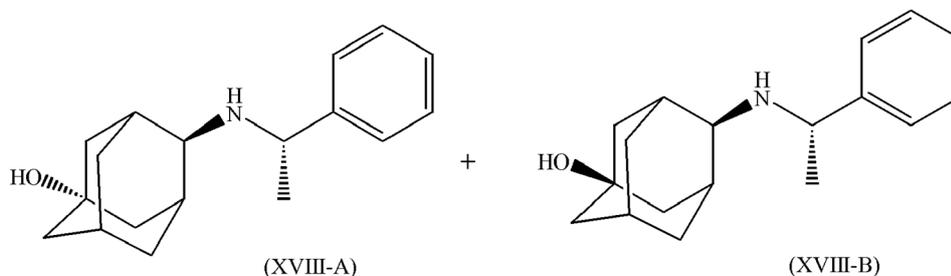


20

En particular, se preparó 1-hidroxi-4-aminoadamantano de;

a) 4-(1-Fenil-etilamino)-adamantan-1-ol

Preparación de



25

Se suspendieron en 500 ml de tolueno 5-hidroxiadamantan-2-ona disponible comercialmente (0,1 mol), L(-)- α -metilbencilamina (0,105 mol), isopropóxido de aluminio (0,1 mol) y rodio sobre carbono activo (20% en moles), se añadieron 20 ml de la solución de tiofeno al 4%. La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 24 h.

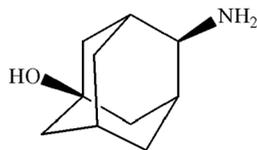
El catalizador se filtró, el filtrado se concentró a vacío. El residuo que contenía dos isómeros en una relación trans:cis 3:1 se purificó mediante cromatografía en columna para dar 12 g del producto intermedio XVIII-A y 4 g del producto intermedio XVIII-B.

b) 1-Hidroxi-4-aminoadamantano

5 Preparación de



(II-A)



(II-B)

La amina XVIII-A (0,05 moles) se disolvió en metanol (100 ml), se añadió paladio sobre carbono activo (0,002 mol) y la mezcla se hidrogenó a temperatura ambiente durante 16 h. El catalizador se filtró, el filtrado se evaporó a vacío. El residuo se trituró con diclorometano para dar el compuesto del epígrafe (II-A) (7,5 g).

10 Algunos de los productos intermedios y las materias primas que se usan en los procedimientos de reacción mencionados anteriormente son compuestos conocidos y pueden estar disponibles comercialmente o se pueden preparar según procedimientos conocidos en la especialidad.

15 Los compuestos de la presente invención son útiles debido a que poseen propiedades farmacológicas. Por lo tanto, se pueden usar como medicamentos, en particular para tratar patologías asociadas con la formación excesiva de cortisol tales como, por ejemplo, obesidad, diabetes, enfermedades cardiovasculares relacionadas con la obesidad, y glaucoma.

20 Según se describe en la parte experimental posteriormente, el efecto inhibitorio de los presentes compuestos sobre la actividad de 11b-HSD1-reductasa (conversión de cortisona en cortisol) se ha demostrado in vitro, en un ensayo enzimático que usa la enzima 11b-HSD1 recombinante, al medir la conversión de cortisona en cortisol usando métodos de purificación y cuantificación de HPLC. La inhibición de 11b-HSD1-reductasa también se demostró in vitro, en un ensayo basado en células que comprende poner en contacto las células, que expresan 11b-HSD1, con los compuestos que se van a probar evaluar el efecto de dichos compuestos sobre la formación de cortisol en el medio celular de estas células. Las células usadas preferiblemente en un ensayo de la presente invención se seleccionan del grupo que consiste en fibroblastos de ratón 3T3-L1, células HepG2, células renales de cerdo, en particular células LCC-PK1 y hepatocitos de rata.

30 Según esto, la presente invención proporciona los compuestos de fórmula (I), (I'), (I'') y sus sales por adición farmacéuticamente aceptables, aminas cuaternarias y formas estereoquímicamente isómeras para el uso en terapia, más particularmente en el tratamiento o la prevención de enfermedades mediadas por la proliferación celular. Los compuestos de fórmula (I), (I'), (I'') y sus sales por adición farmacéuticamente aceptables, aminas cuaternarias y las formas estereoquímicamente isómeras se pueden mencionar posteriormente como compuestos según la invención.

35 En vista de la utilidad de los compuestos según la invención, se proporciona un método para el tratamiento de un animal, por ejemplo, un mamífero incluyendo seres humanos, que sufre un trastorno proliferativo celular tal como aterosclerosis, reestenosis y cáncer, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto según la presente invención.

40 Dicho método comprende la administración sistémica o tópica de una cantidad eficaz de un compuesto según la invención, a animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos.

45 Así, un objetivo de la presente invención es proporcionar un compuesto según la presente invención para el uso como un medicamento, en particular usar el compuesto según la presente invención en la fabricación de un medicamento para tratar patologías asociadas con la formación excesiva de cortisol tales como, por ejemplo, obesidad, diabetes, enfermedades cardiovasculares relacionadas con la obesidad, y glaucoma.

50 En un aspecto adicional más, la presente invención proporciona el uso de los compuestos según la invención en la fabricación de un medicamento para tratar cualquiera de los susodichos trastornos o indicaciones de proliferación celular.

La cantidad de un compuesto según la presente invención, también denominado en la presente el ingrediente activo, que se requiere para alcanzar un efecto terapéutico, por supuesto, varará con el compuesto particular, la vía de administración, la edad y la condición del receptor, y el trastorno o la enfermedad particular que se trate. Una dosis diaria adecuada sería de 0,001 mg/kg a 500 mg/kg de peso corporal, en particular de 0,005 mg/kg a 100 mg/kg de peso corporal. Un método de tratamiento también puede incluir administrar el ingrediente activo con un régimen de entre una y cuatro tomas al día.

Aunque es posible que el ingrediente activo se administre solo, es preferible presentarlo como una composición farmacéutica. Según esto, la presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la presente invención, junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. El vehículo o diluyente debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la composición y no perjudicial para los receptores del mismo.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden preparar mediante cualesquiera métodos bien conocidos en la especialidad de la farmacia, por ejemplo, usando métodos tales como los descritos en Gennaro y cols. Remington's Pharmaceutical Sciences (18ª ed., Mack Publishing Company, 1990, véase especialmente la Parte 8: Pharmaceutical preparations and their Manufacture). Una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto particular, en forma de base o en forma de sal por adición, como el ingrediente activo se combina en mezcla íntima con un vehículo farmacéuticamente aceptable, que puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Estas composiciones farmacéuticas están deseablemente en forma de dosificación unitaria adecuada, preferiblemente, para la administración sistémica tal como administración oral, percutánea o parenteral; o la administración tópica tal como a través de inhalación, una pulverización nasal, gotas oculares o a través de una crema, un gel, un champú o similares. Por ejemplo, al preparar las composiciones en forma de dosificación oral, se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos habituales, tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, jarabes, elixires y soluciones; o vehículos sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y comprimidos. Debido a su facilidad en la administración, los comprimidos y las cápsulas representan la forma unitaria de dosificación oral más ventajosa, en cuyo caso se emplean obviamente vehículos farmacéuticos sólidos. Para composiciones parenterales, el vehículo comprenderá habitualmente agua estéril, al menos en gran parte, aunque se pueden incluir otros ingredientes, por ejemplo, para ayudar a la solubilidad. Por ejemplo, se pueden preparar soluciones inyectables en la que el vehículo comprende solución salina, solución de glucosa o una mezcla de solución salina y solución de glucosa. También se pueden preparar suspensiones inyectables en cuyo caso se pueden emplear vehículos líquidos apropiados, agentes de suspensión y similares. En las composiciones adecuadas para la administración percutánea, el vehículo comprende opcionalmente un agente potenciador de la penetración y/o un agente humectante adecuado, opcionalmente combinado con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones menores, aditivos que no provocan efectos perjudiciales significativos sobre la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración a la piel y/o pueden ser útiles para preparar las composiciones deseadas.

Estas composiciones se pueden administrar de diversos modos, p. ej., como un parche transdérmico, como una pipeta o como una pomada. Como composiciones apropiadas para la aplicación tópica, se pueden citar todas las composiciones habitualmente empleadas para administrar tópicamente fármacos, p. ej. cremas, gelatinas, revestimientos, champús, tinturas, pastas, pomadas, bálsamos, polvos y similares. La aplicación de dichas composiciones puede ser mediante un aerosol, p. ej. con un propelente tal como nitrógeno, dióxido de carbono, un freón, o sin un propelente tal como una pulverización con bomba, gotas, lociones o un semisólido tal como una composición espesada que se puede aplicar mediante una torunda. En particular, se usarán convenientemente composiciones semisólidas tales como bálsamos, cremas, gelatinas, pomadas y similares.

Es especialmente ventajoso formular las susodichas composiciones farmacéuticas en forma unitaria de dosificación para facilidad de administración y uniformidad de dosificación. Una forma unitaria de dosificación, según se usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones en la presente memoria, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de ingrediente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. Ejemplos de tales formas unitarias de dosificación son comprimidos (incluyendo comprimidos ranurados o revestidos), cápsulas, píldoras, paquetes de polvos, obleas, soluciones o suspensiones inyectables, cucharaditas, cucharadas y similares, y múltiples segregados de las mismas.

A fin de potenciar la solubilidad y/o la estabilidad de los compuestos de fórmula (I), (I'), (I'') en composiciones farmacéuticas, puede ser ventajoso emplear α -, β - o γ -ciclodextrinas o sus derivados. Además, codisolventes tales como alcoholes pueden mejorar la solubilidad y/o la estabilidad de los compuestos de fórmula (I), (I'), (I'') en composiciones farmacéuticas. En la preparación de composiciones acuosas, las sales por adición de los compuestos en cuestión son obviamente más adecuadas debido a su solubilidad en agua incrementada.

Parte experimental

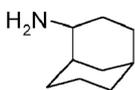
Todos los compuestos que no están bajo el alcance de las reivindicaciones representan ejemplos de referencia.

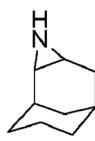
- 5 Posteriormente en la presente, el término 'TA' significa temperatura ambiente, 'THF' significa tetrahidrofurano, 'AcOH' significa ácido acético, 'EtOH' significa etanol, 'DME' significa éter dimetílico, 'DIPE' significa éter diisopropílico, 'TFA' significa ácido trifluoroacético, 'EtOAc' significa acetato de etilo, 'iPrOH' significa isopropanol, 'HOBT' significa 1-hidroxi-1*H*-benzotriazol, 'DMA' significa *N,N*-dimetilacetamida, 'DMF' significa *N,N*-dimetilformamida, 'NaHMDS' significa N-hexametildisilazano sódico, 'DPPP' significa 1,3-propanodiol-bis[difenilfosfina], 'EDCI' significa monohidrocloruro de *N*-(etilcarbonimidiloil)-*N,N*-dimetil-1,3-propanodiamina, 'DAST' significa trifluoruro de (dietilamino)azufre y Extrelut™ es un producto de Merck KgaA (Darmstadt, Alemania) y es una columna corta que comprende tierra diatomácea.

Ejemplos

A. Preparación de productos intermedios

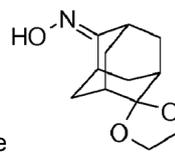
Ejemplo A1

- 15 Preparación de  producto intermedio 1

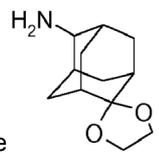
- Preparación de  producto intermedio 2

- 20 Se disolvió en THF anhidro (30 ml) oxima de biciclo[3.3.1]nonan-2-ona [16473-10-2] (1,4 g) y se añadió una solución de tetrahidruro de litio y aluminio (15 ml, 1 M en éter dietílico). La solución se hirvió bajo reflujo durante 16 horas. La adición de agua (0,6 ml), NaOH al 15% (0,6 ml) y agua (1,8 ml), seguida por filtración, secado del filtrado (MgSO₄) y evaporación daba las aminas en bruto. El residuo se disolvió en diclorometano y se extrajo con ácido cítrico al 15%. La capa acuosa se basificó con KOH 1 M y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se evaporó para dar la mezcla de aminas 1:1 (0,5 g) del producto intermedio (1) y producto intermedio (2);
- 25 NMR (CDCl₃) δ 1,2-2,1 (m, CH), 2,45 (t, 1H), 2,9 (m, 1H).

Ejemplo A2

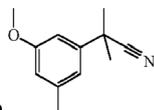
- a) Preparación de  producto intermedio 3

- 30 Se disolvió en etanol espiro[1,3-dioxolano-2,2'-tricyclo[3.3.1.1.3,7]decan]-6'-ona [50776-11-9] disponible comercialmente (2,3 g, 0,012 mol) (que contenía aproximadamente 30% del dicetal) y se añadió una solución de hidrocloreuro de hidroxilamina (1,7 g, 0,025 mol) y NaOH (1,0 g) en agua (30 ml). La mezcla se agitó durante la noche. Las materias volátiles se evaporaron a vacío y el residuo se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se evaporó para dar el producto intermedio de oxima (3) (2,4 g). NMR (DMSO-d₆) δ 1,3-2,3 (m, CH), 2,5 (sa, 1H), 3,5 (sa, 1H), 3,95 (s, 4H, CH₂CH₂)

- b) Preparación de  producto intermedio 4

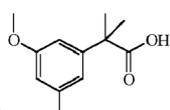
- 35 Se disolvió etilencetal de 6-hidroxiimino-adamantan-2-ilo (2,4 g) en NH₃ 7 M/MeOH (100 ml), se añadió níquel Raney (1 g) y la mezcla se hidrogenó a 14°C. La mezcla se filtró y se evaporó para dar 2,0 g del producto intermedio (4). NMR (DMSO-d₆) δ 1,3-2,3 (m, CH), 3,23 (sa, 2H, NH₂), 3,95 (s, 4H, CH₂CH₂).

Ejemplo A3



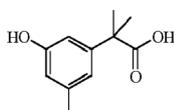
a) Preparación de producto intermedio 5

5 Una solución de 3-metoxi-5-metilbencenoacetnitrilo (0,016 mol) en THF (20 ml) se enfrió hasta -40°C y a continuación se añadió gota a gota NaHMDS (0,0355 mol) y la mezcla se agitó durante 1 hora a -30°C . Una mezcla de yodometano (0,0355 mol) en THF (c. s.) se añadió gota a gota a -30°C y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a -40°C , a continuación se dejó que la mezcla alcanzara temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla resultante se trató con HCl 1 N y las capas se separaron. El material en bruto se extrajo y se trató con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{hexano}$ (3/2) para aislar el producto deseado, dando 2,5 g (83%) del producto intermedio (5).



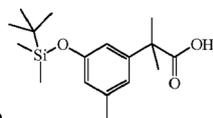
10 b) Preparación de producto intermedio 6

15 Se añadió hidróxido potásico 6 N en agua (20 ml) a una solución del producto intermedio (5) (0,013 mol) en etanol (40 ml) y a continuación la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas bajo condiciones de microondas a 160°C . La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con DIPE. La capa acuosa se acidificó con HCl conc. hasta pH: 1 y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos se lavaron con agua y con salmuera, a continuación se secaron y el residuo resultante se trituró bajo hexano y el producto deseado se recogió, dando 1,69 g (61,5%) del producto intermedio (6).



c) Preparación de producto intermedio 7

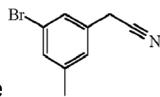
20 Una solución del producto intermedio (6) (0,005 mol) en diclorometano (20 ml) se enfrió hasta -78°C y a continuación se añadió gota a gota tribromoborano (1 M) en diclorometano (10,5 ml). Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara temperatura ambiente y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió agua (50 ml), seguida por KOH 6 N (10 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La capa acuosa se separó y se extrajo con diclorometano, a continuación se acidificó con HCl conc. hasta pH: 1 y se extrajo con diclorometano (3 x 40 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con agua y con salmuera, se secaron y el disolvente se evaporó, dando 0,620 g del producto intermedio (7).



d) Preparación de producto intermedio 8

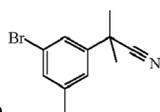
30 Se añadieron cloro(1,1-dimetiletil)dimetilsilano (0,0048 mol), 1*H*-imidazol (0,0048 mol) y *N,N*-dimetil-4-piridinamina (0,020 g) a una solución del producto intermedio (7) (0,0032 mol) en diclorometano (30 ml) y a continuación la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El precipitado resultante se separó por filtración y el filtrado se evaporó. El residuo (1,6 g) se trituró bajo DIPE y a continuación el producto deseado se recogió, dando 0,85 g del producto intermedio (8).

Ejemplo A4



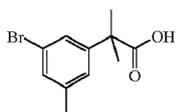
a) Preparación de producto intermedio 9

5 Una solución de cianuro potásico (0,09 mol) en agua (20 ml) se añadió a una solución de 1-bromo-3-(bromometil)-5-metilbenzeno [51719-69-8] (0,085 mol) en etanol (100 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, a continuación la mezcla (18 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/heptano 2/1). Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se evaporó, dando 7,5 g (90%) del producto intermedio (9).



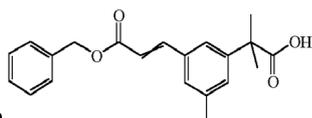
b) Preparación de producto intermedio 10

10 Una solución del producto intermedio (9) (0,036 mol) en THF (150 ml) se enfrió hasta -40°C bajo nitrógeno, se añadió gota a gota NaHMDS (2 M) en THF (0,080 mol) a < -25°C y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a -30°C. Una mezcla de yodometano (0,080 mol) en THF (20 ml) se añadió gota a gota a < -30°C y se dejó que la mezcla resultante alcanzara temperatura ambiente, a continuación se agitó durante la noche. Se añadió HCl (1 N, 100 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo 2 veces con EtOAc, a continuación las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución de NaHCO₃ al 5%, con agua, con salmuera y se secaron. Finalmente, el disolvente se evaporó, dando 8,2 g del producto intermedio (10).



c) Preparación de producto intermedio 11

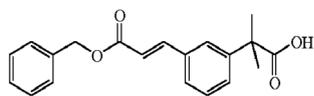
20 Una mezcla de hidróxido potásico (10 g) en agua (60 ml) se añadió a una solución del producto intermedio (10) (0,034 mol) en etanol (160 ml) y a continuación la mezcla de reacción se agitó y se sometió a reflujo a lo largo del fin de semana. La mezcla se diluyó con agua de hielo y se extrajo con diclorometano, para dar el extracto (I) y la capa acuosa (I). La capa acuosa (I) se acidificó con HCl y se extrajo con diclorometano. El extracto se lavó con salmuera, se secó y el disolvente se evaporó, dando 8 g de residuo (LCMS: 90% de P). El residuo se trituró bajo hexano y se recogieron dos fracciones de producto, dando la fracción 1: 2,8 g del producto intermedio (11).



d) Preparación de producto intermedio 12

25 Se añadieron *N,N*-dietiletanamina (0,005 mol), éster fenilmetílico de ácido 2-propenoico (0,002 mol), tris(4-metilfenil)fosfina (0,0006 mol) y a continuación complejo de Pd₂(dibencilidenacetona)₃ (0,0002 mol) a una solución del producto intermedio (11) (0,001 mol) en DMF (6 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta 90°C y se batió durante 4 horas a 90°C. La mezcla se diluyó con EtOAc y con DIPE, a continuación el precipitado resultante se separó por filtración y el filtrado se lavó 3 veces con agua. La capa acuosa se acidificó con HCl 1 N y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó, se filtró y el disolvente se evaporó, dando 0,340 g del producto intermedio (12).

Ejemplo A5



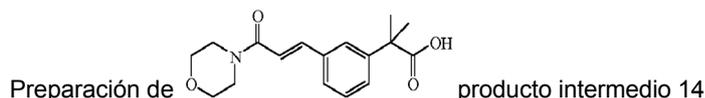
Preparación de producto intermedio 13

35 Se disolvió ácido 3-bromo- α,α -dimetilbenzoacético [81606-47-5] (0,001 mol) en DMF (6 ml) y a continuación se añadió *N,N*-dietiletanamina (0,005 mol) seguida por éster fenilmetílico de ácido 2-propenoico [2495-35-4] (0,002 mol). Se añadieron tris(4-metilfenil)-fosfina (0,0006 mol) y complejo de Pd₂(dibencilidenacetona)₃ (0,0002 mol) y a continuación la mezcla de reacción se batió durante 4 horas a 90°C. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con

agua. Las capas acuosas se recogieron, se acidificaron con HCl 1 N hasta pH: 1-2 y se extrajeron con EtOAc. Los extractos se combinaron, se lavaron con agua y con salmuera, se secaron, se separaron por filtración y el disolvente se evaporó (vac.), dando 0,340 g del producto intermedio (13).

Ejemplo A6

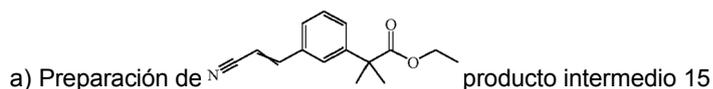
5



Se disolvió ácido 3-bromo- α,α -dimetilbencenoacético [81606-47-5] (0,001 mol) en *N,N*-dietiletanamina (c. s.) y la solución se desgasificó y a continuación se añadieron *N,N*-dietil-etanamina (0,005 mol), 4-(1-oxo-2-propenil)morfolina [5117-12-4] (0,002 mol), tris(4-metilfenil)fosfina (0,0005 mol) y complejo de Pd₂(dibencilidenacetona)₃ (0,00015 mol). La mezcla de reacción se batió durante la noche a 90°C y se diluyó con EtOAc. El catalizador se separó por filtración sobre dicalita y se lavó con EtOAc, a continuación se añadió agua y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con EtOAc, se acidificó con HCl hasta pH: 1 y se extrajo de nuevo con EtOAc. Los extractos se lavaron con agua y con salmuera, se secaron, se separaron por filtración y el disolvente se evaporó, dando 0,291 g del producto intermedio (14).

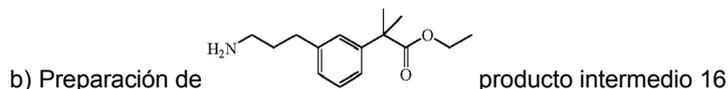
15

Ejemplo A7

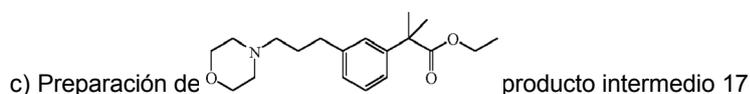


Una mezcla de éster etílico de ácido 3-bromo- α,α -dimetilbencenoacético [81606-46-4] (0,0018 mol), 2-propenonitrilo (1 g), sal de paladio de ácido acético (2+) (0,0006 mol), DPPP [6737-42-4] (0,0012 mol) y sal potásica de ácido acético (1 g) en etanol (150 ml) se hizo reaccionar durante 16 horas a 100°C y a continuación el disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en diclorometano y la solución resultante se lavó. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/heptano 3/2). Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se evaporó, dando 0,750 g del producto intermedio (15).

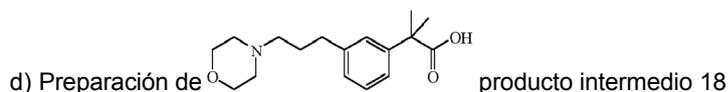
20



25 El producto intermedio (15) (0,0031 mol) se redujo con paladio sobre carbono activado (cant. cat.) y a continuación níquel Raney (cant. cat.). Después de la captación de hidrógeno (3 equiv.), los catalizadores se separaron por filtración y el filtrado se evaporó, dando 0,7 g del producto intermedio (16).

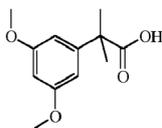


30 Se añadió 1,1'-oxibis[2-cloroetano] [111-44-4] (0,0025 mol) a una solución del producto intermedio (16) (0,0012 mol) y carbonato potásico (0,006 mol) en DMF (15 ml) y a continuación la mezcla de reacción se agitó durante 22 horas a 100°C. La mezcla se filtró y el residuo del filtro se diluyó con EtOAc, a continuación se lavó con agua y se secó. Finalmente, el disolvente se evaporó, dando 0,6 g del producto intermedio (17).



35 Se añadió hidróxido potásico (6 ml) a una solución del producto intermedio (17) (0,0012 mol) en etanol (12 ml) y a continuación la mezcla de reacción se agitó y se sometió a reflujo durante 1 hora. La mezcla se enfrió, se diluyó con agua y se extrajo con DIPE. La capa acuosa se acidificó con HCl conc. y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con agua y con salmuera y a continuación el disolvente se evaporó. La capa acuosa se concentró (vac.) y el concentrado resultante se lavó con metanol. Finalmente, el disolvente se evaporó, dando 0,400 g del producto intermedio (18).

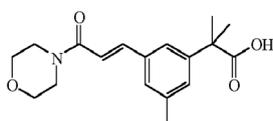
Ejemplo A8



Preparación de producto intermedio 19

- 5 Se añadió hidróxido potásico (6 N) (10 ml) a una solución de 3,5-dimetoxi- α,α -dimetilbencenoacetnitrilo [22972-63-0] (0,011 mol) en etanol (40 ml) y la mezcla de reacción se agitó y se sometió a reflujo durante 5 días, a continuación la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. La capa acuosa se acidificó con HCl y se extrajo con diclorometano. Los extractos se lavaron con agua y con salmuera, a continuación se secaron y el disolvente se evaporó, dando 0,190 g del producto intermedio (19).

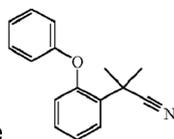
Ejemplo A9



10 Preparación de producto intermedio 20

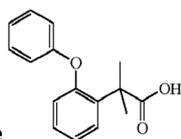
- 15 Se añadieron *N,N*-dietiletanamina (0,005 mol), 4-(1-oxo-2-propenil)morfolina [5117-12-4] (0,002 mol), tris(4-metilfenil)fosfina [1038-95-5] (0,0006 mol) y a continuación complejo de $\text{Pd}_2(\text{dibencilidenacetona})_3$ (0,00016 mol) a una solución del producto intermedio (11) (0,001 mol) en DMF (10 ml), a continuación la mezcla de reacción se agitó durante la noche a 90°C y se diluyó con EtOAc (20 ml). La mezcla resultante se lavó con agua y a continuación la capa acuosa se acidificó con HCl 1 N hasta pH: 1 y se extrajo con EtOAc. El extracto se secó y el disolvente se evaporó, dando 0,500 g de residuo (LCMS: 69% de P). El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99/1). Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se evaporó, dando 0,196 g (62%) del producto intermedio (20).

20 Ejemplo A10



a) Preparación de producto intermedio 21

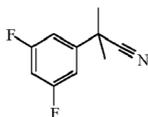
- 25 Se disolvió 2-fenoxibencenoacetnitrilo [25562-98-5] (0,010 mol) en THF (40 ml) bajo nitrógeno y la mezcla se enfrió hasta -40°C , a continuación se añadió gota a gota NaHMDS (2M) en THF (0,025 mol) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Una mezcla de yodometano (0,030 mol) en THF, p.a. (10 ml) se añadió gota a gota y, después de alcanzar temperatura ambiente, la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. La mezcla se separó por filtración sobre dicalita, a continuación el residuo del filtro se lavó con EtOAc y se añadió al filtrado HCl 0,1 M (60 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo 2 veces con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y con salmuera, a continuación se secaron, se separaron por filtración y el disolvente se evaporó, dando 2,7 g del producto intermedio (21).



30 b) Preparación de producto intermedio 22

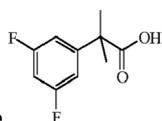
- 35 Una solución del producto intermedio (21) (0,002 mol) en hidróxido potásico (6 M) en agua (10 ml) y etanol (20 ml) se puso en un recipiente de teflón de la estación de laboratorio de microondas (Milestone Inc.) y la solución se agitó en el recipiente cerrado durante 6 horas a 170°C . La mezcla obtenida se enfrió a continuación y se lavó con EtOAc. La capa acuosa se separó y se acidificó con HCl. Finalmente, el precipitado resultante se separó por filtración, dando producto intermedio (22).

Ejemplo A11



a) Preparación de producto intermedio 23

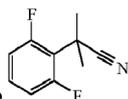
5 Se disolvió 3,5-difluorobencenoacetonitrilo [122376-76-5] (0,013 mol) en THF, p.a. (60 ml) bajo nitrógeno y la mezcla se enfrió hasta -30°C , a continuación se añadió gota a gota NaHMDS (2M) en THF (0,029 mol) y la mezcla se agitó durante 1 hora. Una mezcla de yodometano (0,030 mol) en THF, p.a. (10 ml) se añadió gota a gota y, mientras alcanzaba temperatura ambiente, la mezcla de reacción se agitó durante 6 horas. La mezcla se filtró sobre dicalita, a continuación el residuo del filtro se lavó con EtOAc y el filtrado se trató con HCl 1 N. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y con salmuera, a continuación se secó, se separó por filtración y el disolvente se evaporó, dando 2,4 g of producto intermedio (23).



10 b) Preparación de producto intermedio 24

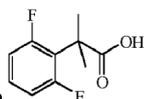
Una solución del producto intermedio (23) (0,013 mol) en hidróxido potásico (6 M) en agua (20 ml) y etanol (40 ml) se agitó y se sometió a reflujo durante 24 horas, después de enfriar, la mezcla de reacción se lavó con EtOAc. La capa acuosa se acidificó con HCl y el precipitado resultante se separó por filtración, dando 1,5 g (60%) del producto intermedio (24).

15 Ejemplo A12



a) Preparación de producto intermedio 25

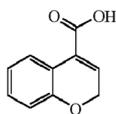
20 Se disolvió 2,6-difluorobencenoacetonitrilo [654-01-3] (0,013 mol) en THF (25 ml) bajo nitrógeno y la mezcla se enfrió hasta -40°C , a continuación se añadió gota a gota NaHMDS (2M) en THF (0,028 mol) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se añadió gota a gota yodometano (0,028 mol) y, mientras se alcanzaba temperatura ambiente, la mezcla de reacción se agitó durante 6 horas. La mezcla se filtró sobre dicalita, a continuación el residuo del filtro se lavó con EtOAc y el filtrado se trató con HCl 1 N. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y con salmuera, a continuación se secó, se separó por filtración y el disolvente se evaporó. El residuo (2,2 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano). Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se evaporó, dando 1,4 g del producto intermedio (25).



25 b) Preparación de producto intermedio 26

30 Se añadió ácido clorhídrico (40 ml) a una solución del producto intermedio (25) (0,006 mol) en ácido acético glacial (20 ml) y a continuación la mezcla de reacción se agitó y se sometió a reflujo durante 24 horas. El disolvente se evaporó, a continuación el residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con carbonato sódico (1 M). La capa acuosa se acidificó con HCl conc. y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos se recogieron, se secaron y el disolvente se evaporó, dando 0,6 g (72%) del producto intermedio (26).

Ejemplo A13

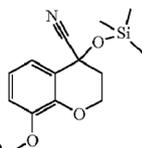


Preparación de producto intermedio 27

35 Se añadió cloruro de estaño(II) (0,068 mol) a 3,4-dihidro-4-[(trimetilsilil)oxi]-2H-1-benzopirano-4-carbonitrilo [74187-63-6] (0,017 mol) bajo nitrógeno, a continuación se añadieron ácido acético (20 ml) y ácido clorhídrico (20 ml) y la

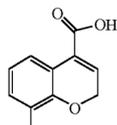
mezcla de reacción se agitó y se sometió a reflujo durante la noche bajo nitrógeno. La mezcla se enfrió, se vertió en hielo y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó, se secó, se filtró y el disolvente se evaporó, dando 1,4 g de residuo (54% de P). El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH 98/2). Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se evaporó, dando 1 g del producto intermedio (27).

Ejemplo A14



a) Preparación de producto intermedio 28

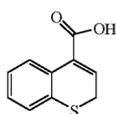
Una mezcla de 2,3-dihidro-8-metoxi-4H-1-benzopirano-4-ona [20351-79-5] (0,02 mol) y yoduro de cinc (0,125 g) en triclorometano (5 ml) se agitó sobre hielo bajo nitrógeno. Se añadió gota a gota trimetilsilanocarbonitrilo [7677-24-9] (0,067 mol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. Se añadió diclorometano (50 ml) y la mezcla se lavó 2 veces con una solución de carbonato sódico. La capa orgánica se secó, se filtró y el disolvente se evaporó, dando 4 g del producto intermedio (28).



b) Preparación de producto intermedio 29

Una mezcla del producto intermedio (28) (0,0072 mol) en ácido acético (15 ml) y ácido clorhídrico (15 ml) se agitó y se sometió a reflujo durante la noche bajo nitrógeno y a continuación la mezcla de reacción se enfrió. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se extrajo con una solución diluida de hidróxido sódico, a continuación la capa acuosa se acidificó con ácido clorhídrico y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se separó por filtración y el disolvente se evaporó, dando 1 g de residuo (56% de P). La fracción residual se purificó mediante cromatografía en columna Flash-40 sobre Biotage (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH 99/1). Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se evaporó, dando 0,39 g (28%) del producto intermedio (29).

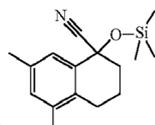
Ejemplo A15



Preparación de producto intermedio 30

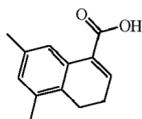
Una mezcla de 3,4-dihidro-4-[(trimetilsilil)oxi]-2H-1-benzotiofano-4-carbonitrilo [74187-62-5] (0,021 mol) en ácido acético (40 ml) y ácido clorhídrico (40 ml) se agitó y se sometió a reflujo durante la noche sobre un dispositivo de Dean-Starck. La mezcla de reacción se enfrió y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con una solución de Na₂CO₃, a continuación la capa acuosa se acidificó con HCl hasta pH: 2 y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se separó, se lavó, se secó (MgSO₄), se separó por filtración y el disolvente se evaporó, dando 0,7 g del producto intermedio (30).

Ejemplo A16



a) Preparación de producto intermedio 31

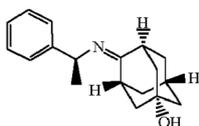
Una mezcla de 3,4-dihidro-5,7-dimetil-1(2H)-naftalenona [13621-25-5] (0,02 mol) y yoduro de cinc (0,125 g) en triclorometano (5 ml) se agitó sobre hielo y se añadió trimetilsilanocarbonitrilo [7677-24-9] (0,075 mol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche y se lavó 2 veces con una solución de NaHCO₃. La capa orgánica se secó, se filtró y el disolvente se evaporó, dando 5,7 g del producto intermedio (31).



b) Preparación de producto intermedio 32

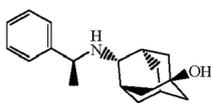
5 Una mezcla del producto intermedio (31) (0,02 mol) en ácido acético (40 ml) y ácido clorhídrico (40 ml) se agitó y se sometió a reflujo durante 3 días bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se extrajo con una solución de Na_2CO_3 , a continuación la capa acuosa se acidificó con ácido clorhídrico y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se separó, se lavó, se secó (MgSO_4), se separó por filtración y el disolvente se evaporó, dando 1,2 g (29%) del producto intermedio (32).

Ejemplo A17

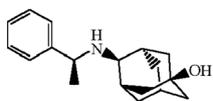


a) Preparación de producto intermedio 33

10 Una mezcla de 5-hidroxitriciclo[3.3.1.1.3,7]decanona [20098-14-0] (0,01 mol) y (α S)- α -metilbencenometanamina [2627-86-3] (0,01 mol) en etanol (20 ml) se agitó y se sometió a reflujo a lo largo del fin de semana y a continuación el disolvente se evaporó (vacío), dando 2,8 g del producto intermedio (33).



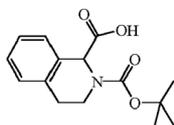
b) Preparación de producto intermedio 34 y



producto intermedio 35

15 El producto intermedio (33) (0,001 mol) se recogió en THF (anhidro) (5 ml) y la mezcla se enfrió hasta 0°C bajo nitrógeno, a continuación se añadieron tetrahidrobórato sódico (0,00115 mol) y ácido trifluoroacético (0,00344 mol) y la mezcla de reacción se agitó a 0°C . Se añadieron diclorometano (10 ml) y una solución saturada de NaHCO_3 . La capa orgánica se separó, se lavó con NaHCO_3 , se secó y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 95/5). Se recogieron dos fracciones de
20 producto y el disolvente se evaporó, dando 0,130 g del producto intermedio (34) y 0,090 g del producto intermedio (35).

Ejemplo A18



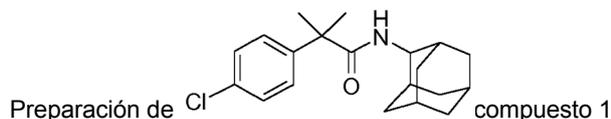
Preparación de producto intermedio 36

25 Una mezcla de hidrocloreto de ácido 1,2,3,4-tetrahidro-1-isoquinolinocarboxílico [92932-74-6] (0,00117 mol) y *N,N*-dietiletanamina (0,2 g) en 2-propanona (10 ml) y agua (10 ml) se agitó y a continuación se añadió éster bis(1,1-dimetiletilico) de ácido dicarbónico [24424-99-5] (0,0022 mol). La mezcla de reacción se agitó a lo largo del fin de semana, a continuación se vertió en diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se separó por filtración y el disolvente se evaporó, dando 0,38 g del producto intermedio (36).

30

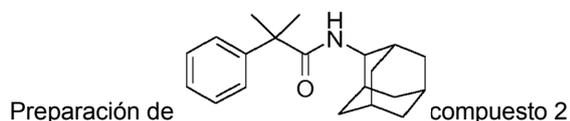
B. Preparación de los compuestos

Ejemplo B1



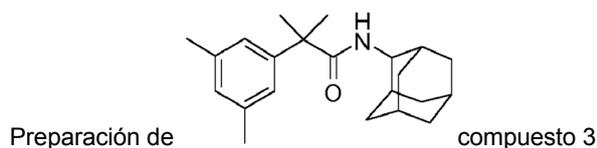
- 5 Se disolvieron en diclorometano (50 ml) ácido 2,2-dimetil-(4-clorofenil)acético [6258-30-6] (2,0 g, 10 mmol) e hidrocloreuro de 2-aminoadamantano [13074-39-0] (1,9 g, 10 mmol), se añadieron HOBt (2,7 g, 20 mmol), *N,N*-dietiletanamina (2,1 g, 20 mmol) y EDCI (2,1 g, 11 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se lavó con ácido cítrico al 15%, NaHCO₃ sat. y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó a vacío. El residuo se recrystalizó en isopropanol, dando 2,0 (6 mmol, 60%) del compuesto 1.
- 10 NMR: (DMSO-d₆) δ 1,4-1,8 (m, CH), 1,47 (s, 6H, (CH₃)₂), 3,79 (d, 1H, CH), 6,42 (d, 1H, NH), 7,38 (dd, Ar-H).
LC-MS: M+1 332,89, 334,89

Ejemplo B2



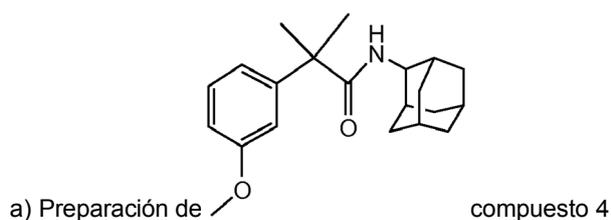
- 15 El compuesto 1 (1,7 g, 5 mmol) se disolvió en metanol (100 ml), se añadieron 0,5 g de paladio sobre carbono activado (10%) y CaO (1 g) y la mezcla se hidrogenó a 50°C. Después de la captación de un equivalente de hidrógeno, la reacción se filtró, se evaporó hasta sequedad. El residuo se disolvió en diclorometano, se lavó con NaHCO₃ sat., se secó y se evaporó. El residuo se cristalizó en éter diisopropílico, dando 0,65 g (60%) del compuesto 2.
- 20 NMR: (DMSO-d₆) δ 1,4-1,8 (m, CH), 1,49 (s, 6H, (CH₃)₂), 3,79 (d, 1H, CH), 6,21 (d, 1H, NH), 7,25-7,37 (m, 5H, Ar-H).
LC-MS: M+1 298,44

Ejemplo B3



- 25 Se disolvió ácido 2,2-dimetilfenilacético [826-55-1] en diclorometano seco, se añadió cloruro de oxalilo y una gota de DMF. Después de agitar durante horas, la solución se evaporó hasta sequedad, se redisolvió en 10 ml de diclorometano y se añadió a una solución de 2-aminoadamantano [13074-39-0] y trietilamina en diclorometano. La mezcla se agitó durante la noche, se extrajo con ácido cítrico al 15%, NaHCO₃ sat. y salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se evaporó a vacío. El residuo se recrystalizó en éter isopropílico.
- 30 NMR: (CDCl₃) δ 1,3-1,8 (m, CH), 1,55 (s, 6H, (CH₃)₂), 2,31 (s, 6H, 2 x CH₃), 3,96 (d, 1H, CH), 5,50 (d, 1H, NH), 6,91 (s, 1H, Ar-H), 6,99 (s, 2H, ArH).

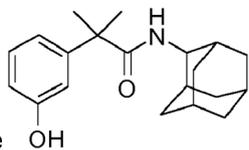
Ejemplo B4



- 35 Se disolvieron en diclorometano (50 ml) ácido 2-metil-2-(3-metoxifenil)propiónico (2,0 g, 10 mmol) e hidrocloreuro de 2-aminoadamantano [13074-39-0] (1,9 g, 10 mmol), se añadieron HOBt (2,7 g, 20 mmol), *N,N*-dietiletanamina (2,1 g,

20 mmol) y EDCI (2,1 g, 11 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se lavó con ácido cítrico al 15%, NaHCO_3 sat. y salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se evaporó a vacío. El residuo se recristalizó en isopropanol, dando 2,0 g (6 mmol, 60%) del compuesto 4.

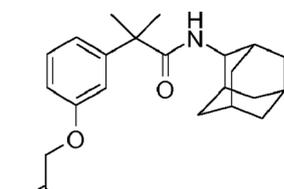
5 NMR: (DMSO- d_6) δ 1,4-1,8 (m, CH), 1,48 (s, 6H, $(\text{CH}_3)_2$), 3,75 (s, 3H, OCH_3), 3,79 (d, 1H, CH), 6,23 (d, 1H, NH), 6,8-7,3 (m, 3H, Ar-H).



b) Preparación de OH compuesto 5

El compuesto 4 se disolvió en diclorometano seco, se enfrió hasta -78°C y se añadió tribromuro de boro. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se vertió sobre amoníaco acuoso y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron y se evaporaron. El residuo sólido se cristalizó en acetato de etilo, dando el compuesto 5.

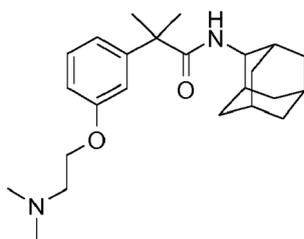
10 NMR: (DMSO- d_6) δ 1,4-1,8 (m, CH), 1,44 (s, 6H, $(\text{CH}_3)_2$), 3,79 (d, 1H, CH), 6,18 (d, 1H, NH), 6,65-7,16 (dd, 4H, Ar-H), 9,35 (s, 1H, OH).



c) Preparación de O=OH compuesto 6

El compuesto 4 se disolvió en DMF y se añadió bromoacetato de etilo junto con carbonato potásico. La mezcla se agitó a 60°C durante la noche, se vertió sobre hielo y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con NaHCO_3 1 M y salmuera y se evaporó. El residuo se disolvió en etanol, se añadió hidróxido potásico 1 M y la mezcla se agitó durante 2 horas. La solución se acidificó con HCl 1 M, se extrajo con EtOAc, la capa orgánica se secó y se evaporó. El residuo se cristalizó en acetato de etilo, dando el compuesto 6 NMR: (DMSO- d_6) δ 1,4-1,8 (m, CH), 1,47 (s, 6H, $(\text{CH}_3)_2$), 3,78 (d, 1H, CH), 4,67 (s, 2H, CH_2COOH), 6,23 (d, 1H, NH), 6,77-7,3 (m, 4H, Ar-H).

20 Ejemplo B5

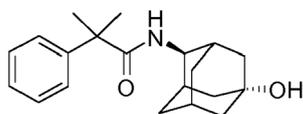


Preparación de compuesto 7

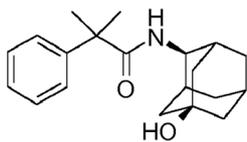
El compuesto 4 se disolvió en DMF y se añadió cloruro de dimetilaminoetilo, seguido por K_2CO_3 . La mezcla se agitó a 60°C durante la noche, se vertió sobre hielo y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con NaHCO_3 1 M y salmuera y se evaporó. El residuo se disolvió en iPrOH con calentamiento, se añadió ácido oxálico y la amina cristalina se filtró, dando el compuesto 7

25 NMR: (DMSO- d_6) δ 1,4-1,8 (m, CH), 1,49 (s, 6H, $(\text{CH}_3)_2$), 2,78 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3,43 (t, 2H, CH_2), 3,79 (d, 1H, CH), 4,27 (t, 2H, CH_2), 6,29 (d, 1H, NH), 6,85-7,35 (m, 4H, Ar-H).

Ejemplo B6



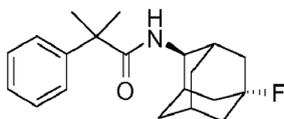
Preparación de compuesto 8



Preparación de compuesto 9

- 5 Se disolvió en diclorometano seco (50 ml) ácido α,α -2,2-dimetilfenilacético [826-55-1] (2,5 g, 15 mmol), se añadió cloruro de oxalilo (1,5 ml, 0,017 mol) y una gota de DMF. Después de agitar durante dos horas, la solución se evaporó hasta sequedad, se redisolvió en 50 ml de diclorometano y se añadió a una solución de 2-aminoadamantano (CAS 13074-39-0) (2,5 g, 15 mmol) y *N,N*-dietilalanamina (3,0 g, 30 mmol) en diclorometano (50 ml). La mezcla se agitó durante la noche, se extrajo con ácido cítrico al 15%, NaHCO_3 sat. y salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se evaporó a vacío. El residuo se cromatógrafió sobre gel de sílice (eluyentes MeOH al 3-5% en diclorometano), dando 1,8 g del compuesto 8
- 10 NMR: (CDCl_3) δ 1,2-1,85 (m, CH), 1,59 (s, 6H, $(\text{CH}_3)_2$), 1,95-2,00 (m, 2H, CH), 3,91 (dt, 1H, CH), 5,32 (d, 1H, NH), 7,25-7,47 (m, 5H, Ar-H).
- 15 y 1,8 g del compuesto 9
NMR: (CDCl_3) δ 1,2-1,7 (m, CH), 1,56 (s, 6H, $(\text{CH}_3)_2$), 2,05-2,10 (m, 2H, CH), 3,83 (dt, 1H, CH), 5,32 (d, 1H, NH), 7,25-7,50 (m, 5H, Ar-H).

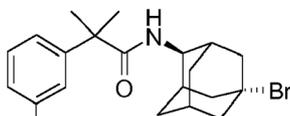
Ejemplo B7



Preparación de compuesto 10

- 20 El compuesto 8 (80 mg) se disolvió en diclorometano (2 ml) y se enfrió hasta -78°C bajo nitrógeno. Se añadió DAST (0,1 ml) y la mezcla se agitó y se calentó hasta temperatura ambiente. Se añadió NaHCO_3 saturado y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4) y se evaporó. El residuo se cristalizó en éter diisopropílico para dar 40 mg (50%) del compuesto 10
- 25 NMR: (CDCl_3) δ 1,2-1,85 (m, CH), 1,59 (s, 6H, $(\text{CH}_3)_2$), 1,95-2,10 (m, 2H, CH), 3,93 (dt, 1H, CH), 5,27 (d, 1H, NH), 7,27-7,43 (m, 5H, Ar-H).

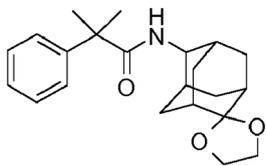
Ejemplos B8



Preparación de compuesto 11

- 30 El compuesto 8 (100 mg, 0,3 mmol) se disolvió en diclorometano (2 ml), se enfrió hasta -78°C y se añadió tribromuro de boro (0,15 ml, 1,5 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano y se vertió sobre una mezcla de hielo y amoníaco conc. Las capas se separaron, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4) y se evaporó. El residuo se cristalizó en acetato de etilo, dando el compuesto 11; LC-MS: $\text{M}+1$ 393,34, 395,34;
- 35 NMR: (CDCl_3) δ 1,25-1,52 (m, CH), 1,57 (s, 6H, $(\text{CH}_3)_2$), 1,90-2,42 (m, CH), 3,97 (dt, 1H, CH), 5,37 (d, 1H, NH), 6,28-7,30 (m, 4H, Ar-H).

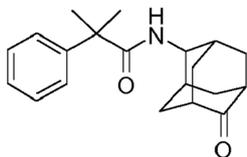
Ejemplo B9



Preparación de compuesto 12

- 5 Se disolvió en diclorometano seco ácido 2,2-dimetilfenilacético [826-55-1] (0,5 g, 2,7 mmol), se añadió cloruro de oxalilo (0,4 g) y una gota de DMF. Después de agitar durante horas, la solución se evaporó hasta sequedad, se redisolvió en 10 ml de diclorometano y se añadió a una solución de etilencetal de 6-oxo-adamantan-2-ilamina (0,6 g, 2,7 mmol) y *N,N*-dietiletanamina (0,5 ml) en diclorometano. La mezcla se agitó durante la noche, se extrajo con ácido cítrico al 15%, NaHCO_3 sat. y salmuera, se secó sobre MgSO_4 , y se evaporó a vacío. El residuo se purificó sobre gel de sílice (eluyentes MeOH al 5% en diclorometano) y el compuesto 12 se recrystalizó en éter isopropílico, dando 600 mg (50%).
- 10 NMR: (CDCl₃) δ 1,52-2,05 (m, CH), 1,60 (s, 6H, (CH₃)₂), 3,85 (dt, 1H, CH), 3,85-3,90 (m, 4H, CH₂CH₂), 5,45 (d, 1H, NH), 7,23-7,42 (m, 5H, Ar-H).

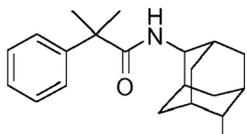
Ejemplo B10



Preparación de compuesto 13

- 15 El cetal procedente del ejemplo B9 (450 mg) se disolvió en acetona (10 ml), se añadió HCl 1 M (5 ml) y la mezcla se agitó durante 3 horas a 45°C. La mezcla de reacción se concentró y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se lavaron con NaHCO_3 sat. y salmuera, se secaron y se evaporaron. El residuo se cristalizó en etanol, dando 300 mg del compuesto 13.
- 20 NMR: (CDCl₃) δ 1,52-1,75 (m, CH), 1,60 (s, 6H, (CH₃)₂), 1,95-2,15 (m, 2H, CH), 2,30 (d, 2H, CH), 2,50 (s, 2H, CH), 4,12 (dt, 1H, CH), 5,45 (d, 1H, NH), 7,27-7,47 (m, 5H, Ar-H).

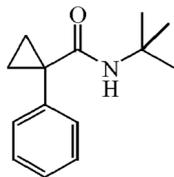
Ejemplo B11



Preparación de OH compuesto 14

- 25 El compuesto 13 (50 mg) se disolvió en MeOH y se añadió NaBH_4 (50 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Se añadió HCl 1 M y la mezcla se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se evaporó. La cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 5% en diclorometano) daba los 20 mg (40%) de compuesto 14.
- 30 NMR: (CDCl₃) δ 1,52-2,00 (m, CH), 1,60 (s, 6H, (CH₃)₂), 3,85 (dt, 1H, CH), 5,45 (d, 1H, NH), 7,23-7,42 (m, 5H, Ar-H).

Ejemplo B12 (no según la invención)

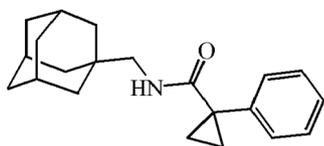


Preparación de compuesto 17

- 35 Se añadió ácido 1-fenilciclopropanocarboxílico (0,00028 mol) a una mezcla de *N*-ciclohexilcarbodiimida soportada en polímero (0,0004 mol) en diclorometano (5 ml). La mezcla se agitó durante 15 minutos. Se añadió 2-metil-2-propanamina (0,0002 mol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La resina se

separó por filtración y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó sobre una columna de cromatografía de líquidos de gel de sílice prerrellena (14 ml; eluyente: diclorometano). Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se evaporó, dando el compuesto 17.

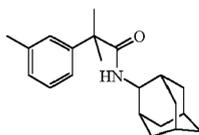
Ejemplo B 13



5 Preparación de compuesto 31

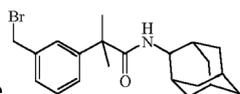
Se suspendió en diclorometano (5 ml) carbodiimida soportada en polímero (0,0004 mol). A continuación, se añadieron ácido 1-fenilciclopropanocarboxílico (0,00028 mol) y *N,N*-dimetil-4-piridinamina (0,00001 mol) y la mezcla se agitó durante 20 minutos. Se añadió triciclo[3.3.1.1.3,7]decano-1-metanamina (0,0002 mol; 6 variables) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se filtró. El residuo del filtro se lavó con diclorometano y el disolvente del filtrado se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido sobre TRIKONEX FlashTube™ (eluyente: hexano/EtOAc 9/2). Las fracciones de producto se recogieron y a continuación se extrajeron y los extractos se evaporaron, dando 0,037 del compuesto 31

Ejemplo B 14



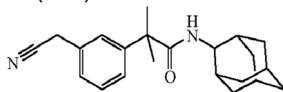
15 a) Preparación de compuesto 89

Una mezcla de ácido *m*, α -dimetilhidratrópico (0,001 mol), 1-hidroxi-1*H*-benzotriazol (0,0011 mol) y monohidrocloreto de *N*-(etilcarbonimidoil)-*N,N*-dimetil-1,3-propanodiamina (0,00105 mol) en diclorometano (5 ml) se agitó hasta la disolución completa (\pm 20 minutos) a temperatura ambiente. Se añadió una mezcla de hidrocloreto de 2-adamantanamina (0,0013 mol) en diclorometano (2 ml), trietilamina (1 ml) y DMF (0,5 ml) y la mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió agua (2 ml) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. La mezcla se filtró a través de Extrelut™ y el disolvente del filtrado se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido sobre TRIKONEX FlashTube™ (eluyente: CH₂Cl₂/EtOAc 95/5). Las fracciones de producto se recogieron y se purificaron mediante HPLC. Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se evaporó, dando el compuesto (89).



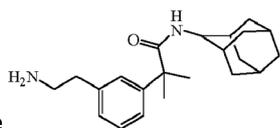
25 b) Preparación de compuesto 270

Una suspensión del compuesto (89) (0,005 mol), 1-bromo-2,5-pirrolidinodiona (0,0055 mol) y 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo [cas: 78-67-1] (0,030 g) en tetraclorometano (50 ml) se agitó y se sometió a reflujo durante 1 hora, a continuación el precipitado se separó por filtración y el disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en diclorometano y la solución se lavó con una solución de NaHCO₃ al 2%, con agua y con salmuera. La mezcla se secó y el disolvente se evaporó, dando 2 g de producto. Una parte (0,100 g) se este residuo se purificó mediante cromatografía de líquidos de alto rendimiento. Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se evaporó, dando el compuesto (270).



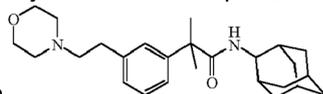
c) Preparación de compuesto 161

Una suspensión del compuesto (270) (0,0013 mol), cianuro potásico (0,0065 mol) y yoduro potásico (0,00013 mol) en acetonitrilo (10 ml) se agitó durante la noche a temperatura ambiente y a continuación el disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en diclorometano y la solución se extrajo con H₂O. La mezcla se filtró sobre Extrelut™ y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/EtOAc 2/1). Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se evaporó, dando 0,12 g (96%) del compuesto (161).



d) Preparación de compuesto 170

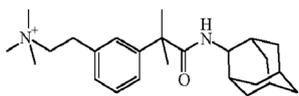
Una mezcla del compuesto (161) (0,0009 mol) en una mezcla de amoníaco en metanol (50 ml) se hidrogenó a 14°C con níquel Raney (cant. cat.) como un catalizador. Después de la captación de hidrógeno (2 equiv.), el catalizador se separó por filtración y el filtrado se evaporó, dando 0,270 g (88%) del compuesto (170).



e) Preparación de compuesto 191

Una suspensión del compuesto (170) (0,0006 mol) y carbonato potásico (0,0018 mol) en *N,N*-dimetilformamida (8 ml) se agitó durante 15 minutos y se añadió gota a gota una mezcla de 1-cloro-2-(clorometoxi)etano (0,00066 mol) en *N,N*-dimetilformamida (c. s.), a continuación la mezcla de reacción se agitó a lo largo del fin de semana a temperatura ambiente. La mezcla se calentó durante la noche hasta 65°C y se añadió 1-cloro-2-(clorometoxi)etano (0,030 g) adicional. La mezcla resultante se agitó durante 3 horas a 65°C, a continuación se vertió en agua y se extrajo con diclorometano. El producto se purificó mediante cromatografía de líquidos de alto rendimiento. Las fracciones de producto se recogieron, el disolvente se evaporó y el residuo se batió con carbón vegetal activo, dando 0,021 g (8,5%) del compuesto (191).

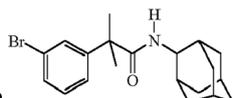
Ejemplo B 15



Preparación de compuesto 178

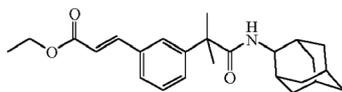
Una mezcla de yodometano (0,001 mol) en *N,N*-dimetilformamida (1 ml) se añadió gota a gota a una suspensión de compuesto (170) (0,0003 mol) y carbonato potásico (0,001 mol) en *N,N*-dimetilformamida (3 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, a continuación la mezcla se vertió en agua y se lavó con diclorometano. La mezcla resultante se filtró sobre Extrelut™ y el disolvente se evaporó, dando el producto (NMR: CTS, LCMS: 100 % PM 382). El residuo se trituró bajo DIPE; el precipitado resultante se separó por filtración y se secó, dando 0,075 g (65%) del compuesto (178).

Ejemplo B16



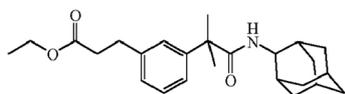
a) Preparación de compuesto 271

Una mezcla de ácido 3-bromo- α,α -dimetilbencenoacético (0,0004 mol), hidrocloreuro de 2-adamantanamina (0,0006 mol) y 1-hidroxi-1*H*-benzotriazol (0,0008 mol) en diclorometano (5 ml), DMF (1 ml) y *N,N*-dietiletanamina (3 ml) se agitó, a continuación se añadió monohidrocloreuro de *N*-(etilcarbonimidiloil)-*N,N*-dimetil-1,3-propanodiamina (0,00045 mol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. Se añadió agua (2 ml), la mezcla se agitó durante 10 minutos y se filtró a través de Extrelut™. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido sobre TRIKONEX FlashTube™ (eluyente: CH₂Cl₂/EtOAc 98/2). Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó adicionalmente mediante cromatografía de líquidos de alto rendimiento. Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con una solución de Na₂CO₃. La mezcla se filtró a través de Extrelut™ y el disolvente orgánico se evaporó, dando 0,0148 g del compuesto (271).



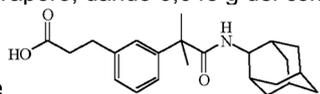
b) Preparación de compuesto 180

Una mezcla del compuesto (271) (0,00080 mol), éster etílico de ácido 2-propenoico (1 g), acetato de paladio(II) (0,0002 mol), 1,3-propanodiolbis[difenilfosfina] (0,0004 mol) y trietilamina (1 ml) en THF (100 ml) se hizo reaccionar a 125°C durante 16 horas y a continuación el disolvente se evaporó. El residuo (0,5 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano). Se recogieron dos fracciones de producto y el disolvente se evaporó, dando 0,120 g (97%) del compuesto (180).



c) Preparación de compuesto 193

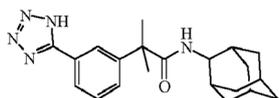
5 Una mezcla del compuesto (180) (0,0003 mol) en THF (40 ml) se hidrogenó con paladio sobre carbono activado (10%) (0,03 g) como un catalizador. Después de la captación de hidrógeno (1 equiv.), el catalizador se separó por filtración y el filtrado se evaporó. El residuo se disolvió en diclorometano y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano). Se recogieron dos fracciones de producto y el disolvente se evaporó, dando 0,045 g del compuesto (193).



d) Preparación de compuesto 196

10 Una mezcla del compuesto (193) (0,00015 mol) y 1,4-dioxano (0,5 ml) en ácido clorhídrico (2 ml) se agitó durante 1 hora a 70°C y a continuación el disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en diclorometano y se separó por filtración sobre un recorrido de sílice (diclorometano). El filtrado se evaporó y el residuo resultante se secó, dando 0,025 g (45%) del compuesto (196).

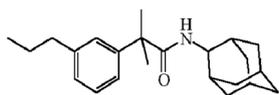
Ejemplo B 17



15 Preparación de compuesto 159

20 Una mezcla del compuesto (271) (0,00013 mol), complejo de Pd₂(dibencilidenacetona)₃ (0,026 g), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0,033 g), Zn/Zn(CN)₂ (0,012 g/0,105 g), azida sódica (0,100 g) y cloruro amónico (0,082 g) en DMA (50 ml) se hizo reaccionar en un microondas a 150°C durante 45 minutos. A continuación, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc/DIPE. Los extractos se lavaron con agua y se filtraron sobre Extrelut™, a continuación el disolvente se evaporó. La fase acuosa se extrajo con diclorometano y se filtró sobre Extrelut™. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía de líquidos en fase inversa de alto rendimiento. Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se evaporó, dando el compuesto (159).

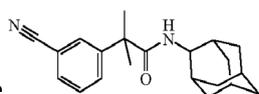
Ejemplo B18



25 Preparación de compuesto 166

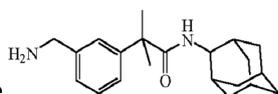
30 Se añadió gota a gota bajo N₂ a -78°C butil-litio (0,0011 mol) a una solución del compuesto (271) (0,0005 mol) en THF (5 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. A continuación, se añadió gota a gota una mezcla de yodopropano (0,0006 mol) en THF (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a -78°C. Se dejó que la mezcla se calentara durante la noche y a continuación se añadió una solución saturada de NH₄Cl (5 ml). La capa orgánica se separó, se lavó, se filtró sobre Extrelut™ y el disolvente se evaporó. El residuo (0,170 g) se purificó sobre una columna de cromatografía de líquidos de gel de sílice prerrellena (5 g) (eluyente: hexano/EtOAc 10/1). Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía de líquidos en fase inversa de alto rendimiento. Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se evaporó, dando el compuesto (166).

Ejemplo B 19



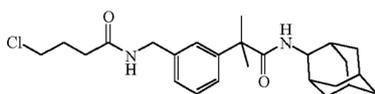
a) Preparación de compuesto 272

40 Una mezcla del compuesto (271) (0,00013 mol), complejo de Pd₂(dibencilidenacetona)₃ (0,026 g), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0,033 g) y Zn/Zn(CN)₂ (0,012 g/0,105 g) en DMA (50 ml) se hizo reaccionar en un microondas a 150°C durante 15 minutos, a continuación la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc/DIPE. Los extractos se lavaron con agua y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante extracción en fase sólida sobre una columna de cromatografía de líquidos de gel de sílice prerrellena (eluyente: CH₂Cl₂). Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se evaporó, dando 0,055 g del compuesto (272).



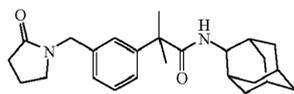
b) Preparación de compuesto 273

5 Una mezcla del compuesto (272) (0,001 mol) en una solución de amoníaco en metanol (50 ml) se hidrogenó a 14°C con níquel Raney (cant. cat.) como un catalizador. Después de la captación de hidrógeno (2 equiv.), el catalizador se separó por filtración y el filtrado se evaporó. El residuo se disolvió en diclorometano, la solución se filtró y el filtrado se evaporó, dando 0,270 g del compuesto (273).



c) Preparación de compuesto 274

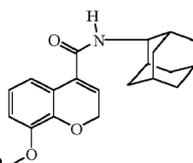
10 Una solución de compuesto (273) (0,00015 mol) y *N,N*-dietiletanamina (0,0003 mol) en diclorometano (c. s.) se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. A continuación, se añadió gota a gota una mezcla de cloruro de 4-clorobutanoilo [4635-59-0] (0,000165 mol) en diclorometano (2,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se lavó con HCl (1 N), con una solución de NaHCO₃ al 5% y con agua. La mezcla resultante se filtró sobre Extrelut™ y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH 99/1). Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se evaporó, dando 0,072 g del compuesto (274) (aceite incoloro).



d) Preparación de compuesto 160

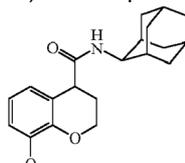
20 Se añadieron cloruro de *N,N,N*-triethylbenzenometanamino (0,00015 mol) e hidróxido sódico (50%) (0,5 ml) a una solución del compuesto (274) (0,00014 mol) en diclorometano (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se lavó 2 veces con HCl (1 N), con una solución de NaHCO₃ al 5% y con agua. La mezcla resultante se filtró sobre Extrelut™ y el disolvente se evaporó, dando 0,050 g de un aceite incoloro. El residuo se purificó mediante extracción en fase sólida sobre una columna de cromatografía de líquidos de gel de sílice prerrellena (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH 90/10). Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se evaporó, dando 0,024 g del compuesto (160).

Ejemplo B20



a) Preparación de compuesto 171

30 Una mezcla del producto intermedio (29) (0,0019 mol) en *N,N*-dietiletanamina (2 ml) y diclorometano (15 ml) se agitó y se añadió 1-hidroxi-1*H*-benzotriazol (0,002 mol). A continuación, se añadió *N*'-(etilcarbonimidiloil)-*N,N*-dimetil-1,3-propanodiamina (0,002 mol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió hidrocloreto de 2-adamantanamina (0,0022 mol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. Se añadió una solución de ácido cítrico (2 ml) y la mezcla resultante se filtró a través de Extrelut™. El filtrado se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido sobre TRIKONEX FlashTube™ (eluyente: CH₂Cl₂/EtOAc 90/10). Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se evaporó. Esta fracción residual se purificó mediante cromatografía de líquidos de alto rendimiento, a continuación las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se evaporó, dando 0,155 g (25%) del compuesto (171).

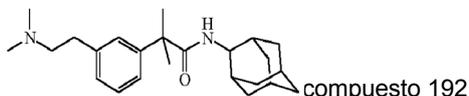


40 b) Preparación de compuesto 172

Una mezcla del compuesto (171) (0,00044 mol) en metanol (50 ml) se hidrogenó durante la noche con paladio sobre carbono activado (0,1 g) como un catalizador. Después de la captación de hidrógeno (1 equiv.), el catalizador se

separó por filtración y el filtrado se evaporó, a continuación el residuo se secó (vac.), dando 0,12 g del compuesto (172).

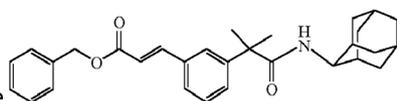
Ejemplo B21



Preparación de compuesto 192

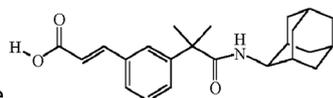
5 Una mezcla del compuesto (170) (0,0006 mol) y formaldehído (0,2 g) en metanol (40 ml) se hidrogenó a 50°C con paladio sobre carbono activado (0,05 g) como un catalizador en presencia de una solución de tiofeno (0,1 ml). Después de la captación de hidrógeno (2 equiv.), el catalizador se separó por filtración y el filtrado se evaporó. El residuo se disolvió en diclorometano, se lavó con HCl (1 N), con una solución de NaHCO₃ al 5% y con salmuera. La mezcla se filtró sobre ExtrelutTM y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/(CH₃OH/NH₃ (1%)) 90/10). Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se evaporó, dando el compuesto (192).

Ejemplo B22



15 a) Preparación de compuesto 198

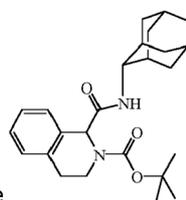
20 Una mezcla del compuesto (271) (0,0005 mol), éster fenilmetílico de ácido 2-propenoico (0,002 mol), complejo de Pd₂(dibencilidenaetona)₃ (0,0001 mol), tris(2-metilfenil)fosfina [6163-58-2] (0,00025 mol) y *N,N*-dibutil-1-butanamina (0,0025 mol) en DMF (5 ml) se agitó durante la noche a 90°C y a continuación la mezcla de reacción se enfrió. Se añadió agua (3 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se separó por filtración y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano). Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se evaporó, dando 0,167 g del compuesto (198).



25 b) Preparación de compuesto 202

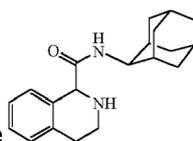
30 Una mezcla del compuesto (198) (0,0003 mol) en ácido acético (4 ml) y ácido clorhídrico (2 ml) se agitó durante la noche a 60°C, a continuación la mezcla de reacción se enfrió y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se separó, se lavó, se separó por filtración y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía de líquidos de alto rendimiento. Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se evaporó, dando 0,045 g del compuesto (202).

Ejemplo B23



a) Preparación de compuesto 204

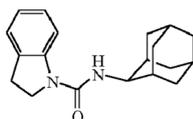
35 Una mezcla del producto intermedio (36) (0,0013 mol) en diclorometano (10 ml) y *N,N*-dietilnaminina (3 ml) se agitó y se añadió 1-hidroxil-1*H*-benzotriazol (0,002 mol). A continuación, se añadió monohidrocloreuro de *N*-(etilcarbonimidol)-*N,N*-dimetil-1,3-propanodiamina (0,002 mol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Después de la adición de DMF (2 ml), se añadió hidrocloreuro de 2-adamantanamina (0,0016 mol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla se lavó con agua (2 ml), con una solución de hidróxido potásico y se lavó de nuevo con agua. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se separó por filtración y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH 98/2). Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se evaporó, dando 0,176 g del compuesto (204).



b) Preparación de compuesto 208

- 5 Una mezcla del compuesto (204) (0,00036 mol) en una solución de TFA en diclorometano (28%) (3 ml) se agitó durante 3 horas y a continuación el disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en diclorometano y la solución se lavó con una solución de Na_2CO_3 . La capa orgánica se separó, se filtró a través de Extrelut™ y el disolvente se evaporó, dando 0,116 g del compuesto (208).

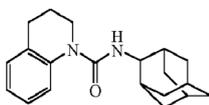
Ejemplos B24



Preparación de compuesto 252

- 10 Una mezcla de yoduro de 1-[(2,3-dihidro-1*H*-indol-1-il)carbonil]-3-metil-1*H*-imidazolio [548763-29-7] (0,0028 mol) e hidrocloreto de 2-adamantanamina (0,0028 mol) en *N,N*-dietiletanamina (2 ml) y una mezcla de diclorometano, THF y DMF (1/1/0,5) (50 ml) se agitó a lo largo del fin de semana, a continuación la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con diclorometano. Los extractos se lavaron con una solución de ácido cítrico (15%) y la capa orgánica se secó, y a continuación se filtró. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido sobre TRIKONEX FlashTube™ (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 90/10). Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se evaporó, dando 0,18 g del compuesto (252).
- 15

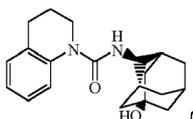
Ejemplo B25



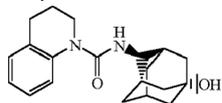
Preparación de compuesto 200

- 20 Se añadió 2-isocianato-triciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano [71189-14-5] (0,0053 mol) a una solución de 1,2,3,4-tetrahidroquinolina (0,00586 mol) en EtOAc (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. El disolvente se evaporó y el residuo se cristalizó en 2-propanol. Finalmente, el producto deseado se recogió, dando 0,500 g del compuesto (200); p. f. 163-165°C.

Ejemplo B26



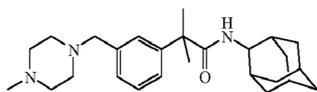
25 Preparación de compuesto 219 y



compuesto 218

- 30 Se añadió yoduro de 1-[(3,4-dihidro-1(2*H*)-quinolinil)carbonil]-3-metil-1*H*-imidazolio [213134-25-9] (0,01 mol) a una solución de 4-amino-triciclo[3.3.1.1^{3,7}]decan-1-ol [75375-89-2] (0,01 mol) y *N,N*-dietiletanamina (0,01 mol) en una mezcla de diclorometano, THF y DMF (1/1/0,2) (100 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla se lavó con HCl 1 N, con hidróxido potásico 2 N y con cloruro sódico, a continuación se secó y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/EtOAc 3/1 -> 1/1). Se recogieron dos fracciones de producto y el disolvente se evaporó, dando 1,5 g (46%) del compuesto (219); p. f. 185-188°C y 1,4 g (44%) del compuesto (218); p. f. 170-172°C.
- 35

Ejemplo B27

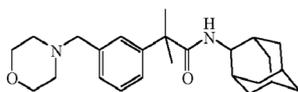


Preparación de

compuesto 231

- 5 Se añadió 1-metilpiperacina (0,0015 mol) en una porción a una solución del compuesto (270) (0,0003 mol) en diclorometano (5 ml) y a continuación la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió hidróxido sódico (1 N) (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante 30 minutos. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo. La capa orgánica se secó, se separó por filtración y el disolvente se evaporó, dando el compuesto (231).

Ejemplo B28

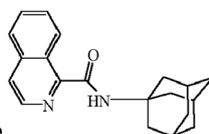


10 Preparación de

compuesto 232

- 15 Se añadió morfolina (0,0012 mol) a una solución del compuesto(270) (0,00044 mol) en diclorometano (10 ml) y a continuación la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió hidróxido sódico (1 N) (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante 15 minutos. La capa acuosa se separó y a continuación la capa orgánica se lavó con agua y se filtró a través de Extrelut™. El filtrado se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH 99/1). Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se evaporó, dando el compuesto (232).

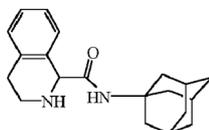
Ejemplo B29



20 a) Preparación de

compuesto 265

- 25 Se agitó una mezcla de ácido 1-isoquinolinocarboxílico (0,0056 mol) en DMF (50 ml) y se añadió 1-hidroxi-1*H*-benzotriazol (0,0067 mol). A continuación, se añadió monohidrocloreto de *N*-(etilcarbonimidiloil)-*N,N*-dimetil-1,3-propanodiamina (0,00067 mol) y la mezcla se agitó durante 20 minutos. Se añadió 1-adamantanamina [768-94-5] (0,0067 mol) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas. La mezcla resultante se vertió en agua y a continuación se extrajo con EtOAc. La capa orgánica separada se lavó, se secó (MgSO₄), se separó por filtración y el disolvente se evaporó. La fracción residual se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano). Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se evaporó, dando 1,5 g del compuesto (265).

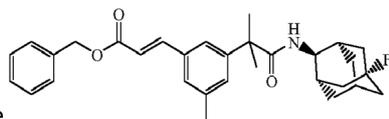


30 Preparación de

compuesto 267

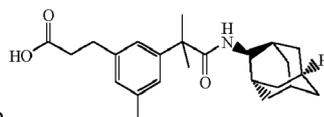
- 35 Una mezcla del compuesto (265) (0,004 mol) y ácido clorhídrico (12 N) (1 ml) en metanol (50 ml) se hidrogenó durante la noche con platino sobre carbono activado (1 g) como un catalizador. Después de la captación de hidrógeno (2 equiv.), el catalizador se separó por filtración y el filtrado se evaporó. El residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con una solución de carbonato sódico. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se separó por filtración y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH 99/1 -> 95/5). Se recogieron dos fracciones de producto y el disolvente se evaporó, dando 0,8 g del compuesto (267).

Ejemplo B30



a) Preparación de compuesto 278

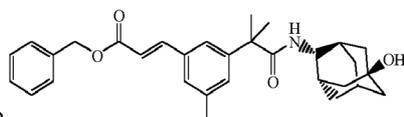
5 El compuesto 238 (0,0036 mol) se disolvió en CH_2Cl_2 (50 ml) y la solución se enfrió hasta -70°C , a continuación se añadió gota a gota DAST (0,0015 mol) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. a -70°C . Después de retirar el baño frío, se dejó que la mezcla alcanzara temperatura ambiente en 1 hora y a continuación se añadió en porciones una solución saturada de NaHCO_3 . La capa orgánica separada se lavó con agua y con salmuera, a continuación se secó, se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 98/2). Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se evaporó, dando 1 g del compuesto (278)(LCMS: 94 % P).



b) Preparación de compuesto 279

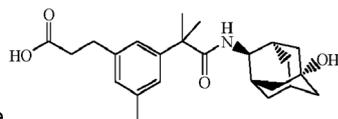
15 Una mezcla del compuesto (278) (0,002 mol) en THF (50 ml) se hidrogenó con Pd/C 10% (0,2 g) como un catalizador. Después de la captación de hidrógeno (2 equiv.), el catalizador se separó por filtración y el filtrado se evaporó (vac.). El residuo se trituró bajo DIPE y después de la recogida el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99/1). Las fracciones de producto se recogieron y su disolvente se evaporó, dando el compuesto (279).

Ejemplo B31



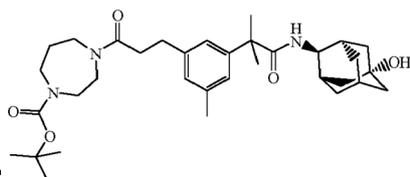
20 a) Preparación de compuesto 280

25 Una suspensión del producto intermedio 12 (0,0192 mol), *N*-(etilcarbonimidóil)-*N,N*-dimetil-1,3-propanodiamina (0,021 mol) y HOBt (0,021 mol) en DMF (10 ml) se agitó durante 30 min. a temperatura ambiente, a continuación se añadió hidrocloreto de 2-amino-adamantano [62058-03-1] (0,0231 mol) en DMF (c. s.) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. El material en bruto resultante se trituró bajo DIPE y el producto deseado se recogió, dando 7,8 g del compuesto (280) (83%).



b) Preparación de compuesto 281

30 Una mezcla del compuesto (280) (0,0065 mol) en THF (150 ml) se hidrogenó con B (1 g) como un catalizador. Después de la captación de hidrógeno (2 equiv.), el catalizador se separó por filtración y el filtrado se evaporó (vac.), dando 2,6 g del compuesto (281) (100%).



c) Preparación de compuesto 277

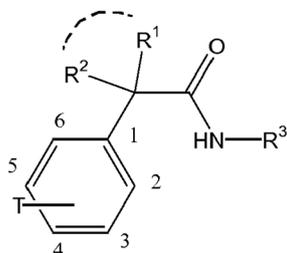
35 Una solución del compuesto (281) (0,00024 mol), *N*-(etilcarbonimidóil)-*N,N*-dimetil-1,3-propanodiamina (0,000275 mol) y HOBt (0,000275 mol) en DMF (10 ml) se agitó durante 30 min. a temperatura ambiente y a continuación se añadió B (0,000325 mol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se lavó con agua y con una solución de NaHCO_3 al 5% y a continuación se filtró a través de Extrelut™. El disolvente se evaporó y el residuo (0,200 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (2 g) (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 95/5). Las fracciones de producto puro se recogieron y el disolvente se evaporó. Finalmente, el producto deseado se secó (vac.), dando 0,106 g del compuesto (277).

40

Las Tablas 1, 2 y 3 listan compuestos de la presente invención que se preparan según uno de los ejemplos anteriores.

5 Los compuestos 17-21, 23, 24, 26, 34, 36, 42-46, 49-51, 62, 63, 66, 75, 82, 90, 96-105 y 111 no son según la invención.

Tabla 1



Comp. N°	Ej. N°	R ¹	R ²		---R ³	T	Datos físicos
16	B3	-	-	(CH ₂) ₃ -		-	
17	B12	-	-	(CH ₂) ₂ -	-C(CH ₃) ₃	-	
18	B12	-	-	(CH ₂) ₂ -	-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ - C(CH ₃) ₃	-	
19	B12	-	-	(CH ₃) ₂ -		-	
20	B12	-	-	(CH ₂) ₂ -		-	
21	B12	-	-	(CH ₂) ₄ -	-C(CH ₃) ₃	-	
22	B12	-	-	(CH ₂) ₄ -		-	
23	B12	-	-	(CH ₂) ₄ -		-	
24	B12	-	-	(CH ₂) ₄ -		-	
25	B12	-	-	(CH ₂) ₅ -		-	
26	B12	-	-	(CH ₂) ₅ -		-	
1	B1	CH ₃	CH ₃	-		4-Cl	

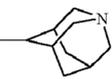
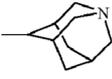
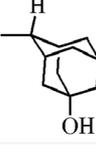
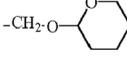
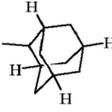
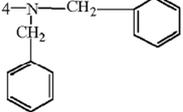
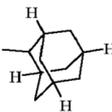
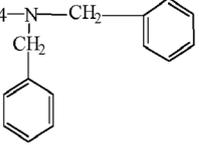
ES 2 614 627 T3

Comp. N°	Ej. N°	R ¹	R ²	$\overset{\text{R}^1}{\text{---}} \overset{\text{R}^2}{\text{---}}$	---R ³	T	Datos físicos
27	B1	-	-	$(\text{CH}_3)_2\text{---}$		4-Cl	
28	B1	CH ₃	-	-		-	
2	B2	CH ₃	CH ₃	-		-	
29	B1	C ₂ H ₅	-	-		-	
30	B1	-	-	-		-	
31	B13	-	-	$(\text{CH}_2)_2\text{---}$		-	
32	B1	-	-	$(\text{CH}_3)_2\text{---}$		-	
33	B13	-	-	$(\text{CH}_3)_2\text{---}$		-	
34	B13	-	-	$(\text{CH}_2)_2\text{---}$		-	
35	B13	-	-	$(\text{CH}_2)_4\text{---}$		-	
36	B13	-	-	$(\text{CH}_2)_4\text{---}$		-	
37	B13	-	-	$(\text{CH}_2)_6\text{---}$		-	
38	B1	-	-	$(\text{CH}_2)_4\text{---}$		-	
39	B1	-	-	$(\text{CH}_2)_3\text{---}$		4-Cl	
40	B2	-	-	$(\text{CH}_2)_3\text{---}$		-	
41	B1	CH ₃	CH ₃	-		4-F	-
42	B1	$\begin{array}{c} \text{C}(\text{CH}_3)_3 \\ \\ \text{O} \\ \\ \text{C}=\text{O} \\ \\ \text{NH} \\ \end{array}$	-	-		-	
43	B1	CH ₃ O	-	-		-	

ES 2 614 627 T3

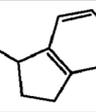
Comp. N°	Ej. N°	R ¹	R ²	R ¹ R ²	---R ³	T	Datos físicos
44	B1		-C(CH ₃) ₃ -O-CO-NH	-		-	
45	B1	CH ₃	CH ₃	-		-	
46	B1	CH ₃	CH ₃	-		-	
4	B4	CH ₃	CH ₃	-		3-OCH ₃	
47	B4	CH ₃	CH ₃	-		4-OCH ₃	
48	B4	CH ₃	CH ₃	-		-	
49	B1	-	-	(CH ₂) ₂ -		-	
5	B4	CH ₃	CH ₃	-		3-OH	
50	B1	-NH ₂	-	-		-	
51	B1	-NH ₂	-	-		-	forma isómera del comp. 50
52	B1	CH ₃	CH ₃	-		4 -N(CH ₃) ₂	
53	B5	CH ₃	CH ₃	-		3-O-(CH ₂) ₂ -CH ₃	
54	B5	CH ₃	CH ₃	-		3-O-(CH ₂) ₂ -CH ₃ -N	
55	B13	-	-	(CH ₂) ₂ -		-	
56	B13	-	-	(CH ₂) ₂ -		-	
57	B13	-	-	(CH ₂) ₄ -		-	
58	B13	-	-	(CH ₂) ₄ -		-	
59	B13	-	-	(CH ₂) ₅ -		-	

ES 2 614 627 T3

Comp. N°	Ej. N°	R ¹	R ²		---R ³	T	Datos fisicos
60	B13	-	-	(CH ₂) ₅ -		-	
61	B1	-	-	(CH ₂) ₂ -		-	
62	B1	CH ₃	CH ₃	-		-	
63	B1	CH ₃	CH ₃	-		-	
64	B1	-	-	(CH ₂) ₂ -		-	
6	B4	CH ₃	CH ₃	-		3-O-(CH ₂) ₂ -COOH	
65	B5	CH ₃	CH ₃	-		3-O-(CH ₂) ₂ - 	
9	B6	CH ₃	CH ₃	-		-	
66	B1		-	-		-	
67	B1	CH ₃	CH ₃	-			
68	B1	CH ₃	-	-			
69	B1	-	-	-			
70	B4	CH ₃	CH ₃	-		4-OH	
71	B5	CH ₃	CH ₃	-		3-O-(CH ₂) ₂ - 	
7	B5	CH ₃	CH ₃	-		3-O-(CH ₂) ₂ - 	
72	B1	CH ₃	CH ₃	-		4-O-CH ₂ -COOH	

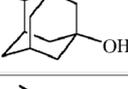
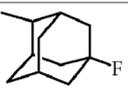
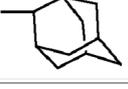
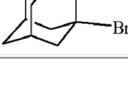
ES 2 614 627 T3

Comp. N°	Ej. N°	R ¹	R ²	R ¹ R ²	---R ³	T	Datos fisicos
73	B5	CH ₃	CH ₃	-		4-O-(CH ₂) ₂ -N	
74	B4	CH ₃	CH ₃	-		3-O-CH ₃	
75	B4	CH ₃	CH ₃	-		3-O-CH ₃	
76	B1	CH ₃	CH ₃	-		3-NH ₂	
77	B1	CH ₃	CH ₃	-		3-NH-CH ₃	
78	B1	CH ₃	CH ₃	-		3-N(CH ₃) ₂	
79	B1	CH ₃	CH ₃	-		4-NH ₂	
80	B1	CH ₃	CH ₃	-		4-NH-CH ₃	
81	B1	CH ₃	CH ₃	-		4-N(CH ₃)-(CH ₂)-C ₆ H ₅	
82	B1	-N(CH ₃) ₂	-	-		-	
83	B1	CH ₃	CH ₃	-		3-Cl	
84	B1	CH ₃	CH ₃	-		3-F	
85	B1	CH ₃	CH ₃	-		3-CF ₃	
86	B1	CH ₃	CH ₃	-		3,4 (-OCH ₃) ₂	
87	B1	CH ₃	CH ₃	-		2,4 -F ₂	
88	B1	CH ₃	CH ₃	-		2,5 -F ₂	
89	B1	CH ₃	CH ₃	-		3-CH ₃	
90	B1	CH ₃	CH ₃	-		-	
91	B1	CH ₃	CH ₃	-		-	

Comp. N°	Ej. N°	R ¹	R ²	R ¹ R ²	---R ³	T	Datos físicos
92	B5	CH ₃	CH ₃	-		3-O-(CH ₂) ₃ -N(CH ₃) ₂	
8	B6	CH ₃	CH ₃	-		-	
93	B1	CH ₃	CH ₃	-		2,5 (-O-CH ₃)	
94	B1	CH ₃	CH ₃	-		2-O-C ₆ H ₅	
95	B1	CH ₃	CH ₃	-		3,5 F ₂	
96	B3	CH ₃	CH ₃	-		-	forma isómera del comp. 90
97	B3	CH ₃	CH ₃	-		-	
98	B3	CH ₃	CH ₃	-		-	forma isómera del comp. 97
99	B3	CH ₃	CH ₃	-		-	
100	B3	CH ₃	CH ₃	-		-	forma isómera del comp. 99
101	B3	CH ₃	CH ₃	-		-	
102	B3	CH ₃	CH ₃	-		-	forma isómera del comp. 101
103	B3	CH ₃	CH ₃	-		-	forma isómera del comp. 102
104	B3	CH ₃	CH ₃	-		-	forma isómera del comp. 103
105	B3	CH ₃	CH ₃	-		-	
106	B1	CH ₃	CH ₃	-		2,4 Cl ₂	

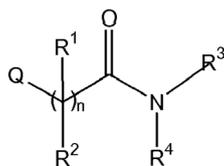
ES 2 614 627 T3

Comp. N°	Ej. N°	R ¹	R ²	R ¹ R ²	---R ³	T	Datos físicos
3	B3	CH ₃	CH ₃	-		3,5 (CH ₃) ₂	
107	B1	CH ₃	CH ₃	-		3-NH-CO-(CH ₂) ₃ -Cl	
108	B6	CH ₃	CH ₃	-		-	
109	B6	CH ₃	CH ₃	-		-	
110	B3	CH ₃	CH ₃	-	mezcla de	-	
111	B3	CH ₃	CH ₃	-		-	
12	B9	CH ₃	CH ₃	-		-	
112	B4	CH ₃	CH ₃	-		3-NH-CO-CH ₃	
113	B1	CH ₃	CH ₃	-			
114	B5	CH ₃	CH ₃	-			
115	B5	CH ₃	CH ₃	-		3-N-(CH ₂) ₂ O-CH ₃ (CH ₂) ₂ O CH ₃	
116	B5	CH ₃	CH ₃	-			
13	B10	CH ₃	CH ₃	-		-	
14	B11	CH ₃	CH ₃	-		-	
117	B6	CH ₃	CH ₃	-		3-O-CH ₃	

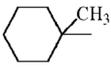
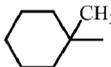
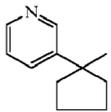
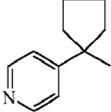
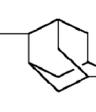
Comp. N°	Ej. N°	R ¹	R ²	R ¹ R ²	---R ³	T	Datos físicos
118	B6	CH ₃	CH ₃	-		3-O-CH ₃	
119	B6	CH ₃	CH ₃	-		3-CH ₃	
120	B6	CH ₃	CH ₃	-		3-CH ₃	
121	B6	CH ₃	CH ₃	-		3,5 (-CH ₃) ₂	
122	B6	CH ₃	CH ₃	-		3,5 (-CH ₃) ₂	forma isómera del comp. 121
10	B7	CH ₃	CH ₃	-		-	
123	B1	CH ₃	CH ₃	-		3-N(CH ₃)-CO-CH ₃	
11	B8	CH ₃	CH ₃	-		3-OH	

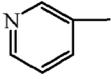
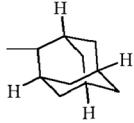
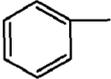
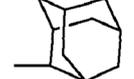
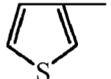
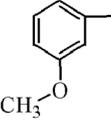
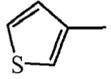
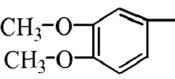
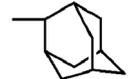
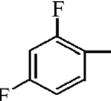
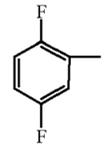
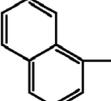
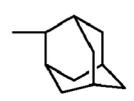
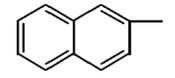
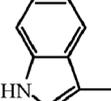
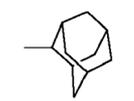
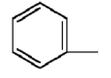
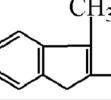
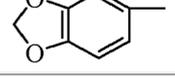
Los compuestos 124-127, 129-131, 139, 140 y 143-146 no son según la invención.

Tabla 2



5

Comp. N°	Ej. N°	Q	n	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Datos físicos
124	B3		0	-	-	H		
125	B3		0	-	-	-		
126	B1		0	-	-	H		
127	B1		0	-	-	H		

Comp. N°	Ej. N°	Q	n	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Datos físicos
128	B6		1	CH ₃	CH ₃	H		
129	B1		2	N(CH ₃) ₂	H	H		
130	B1		1	H	H	H		
131	B5	-O-CH ₂ -COOH	1	CH ₃	CH ₃	H		
132	B3		1	CH ₃	CH ₃	CH ₃		
133	B1		1	CH ₃	CH ₃	H		
134	B1		1	CH ₃	CH ₃	H		
135	B1		1	CH ₃	CH ₃	H		
136	B1		1	CH ₃	CH ₃	H		
137	B1		1	CH ₃	CH ₃	H		
138	B1		1	CH ₃	CH ₃	H		
139	B1		1	H	H	H		
140	B1		2	CH ₃	H	H		
141	B1		0	-	-	H		
142	B1		1	CH ₃	CH ₃	H		

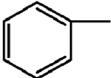
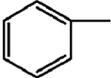
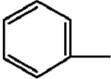
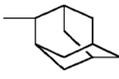
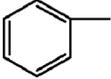
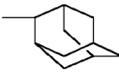
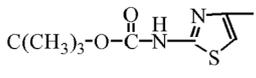
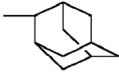
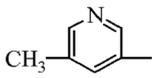
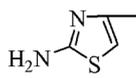
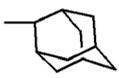
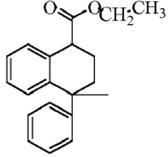
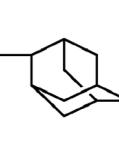
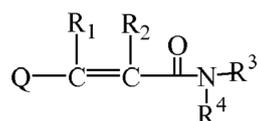
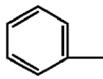
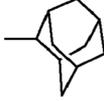
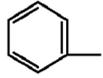
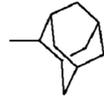
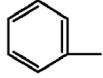
Comp. N°	Ej. N°	Q	n	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Datos físicos
143	B1		2	CH ₃	CH ₃	H		
144	B1		2	CH ₃	CH ₃	H		
145	B1		0	-	-	H		
146	B1		1	=O	-	H		
147	B1		1	CH ₃	CH ₃	H		
148	B6		1	CH ₃	CH ₃	H		
149	B6		1	CH ₃	CH ₃	H		
150	B4		0	-	-	H		
154	B1	2,5 metoxi-fenilo	1	CH ₃	CH ₃	H		

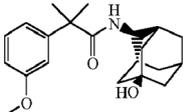
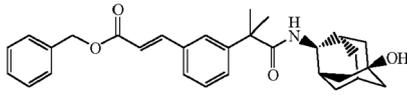
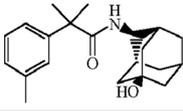
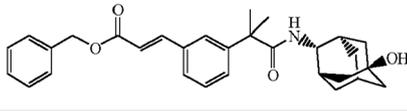
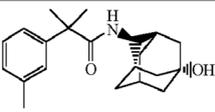
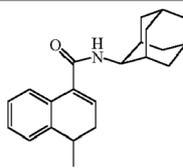
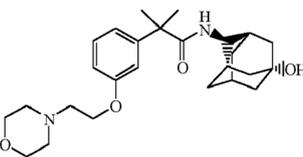
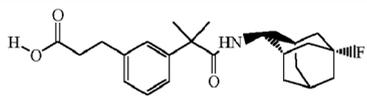
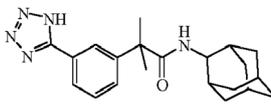
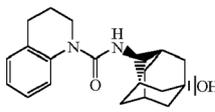
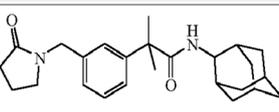
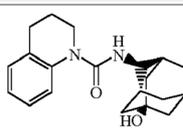
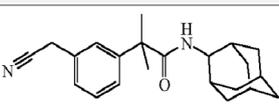
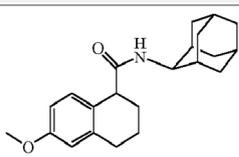
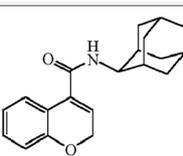
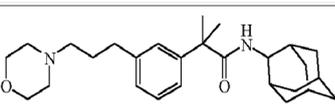
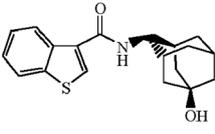
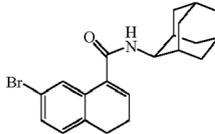
Tabla 3 (compuestos no según la invención)

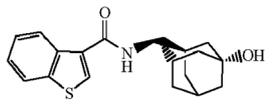
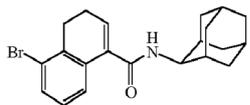
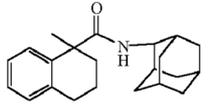
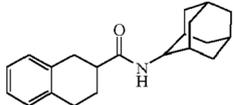
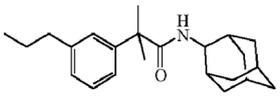
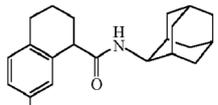
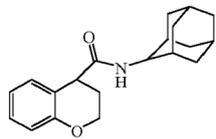
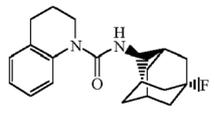
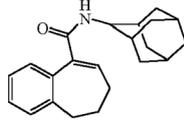
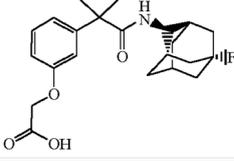
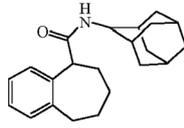
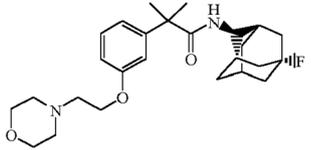
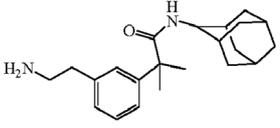
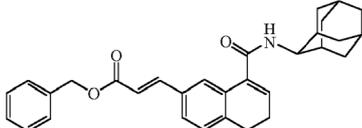
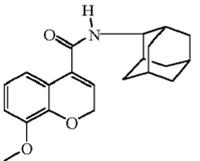
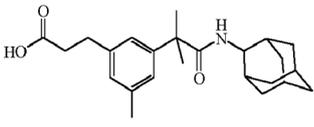
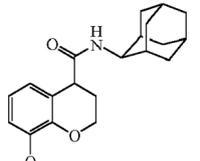
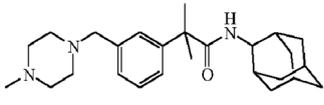


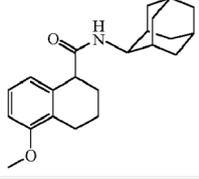
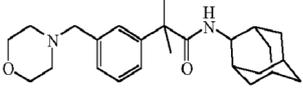
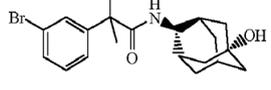
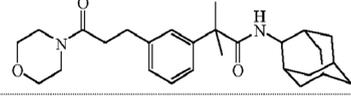
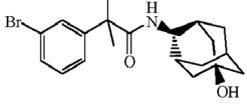
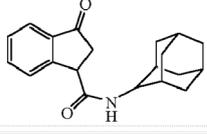
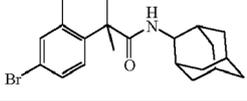
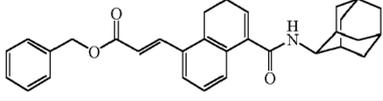
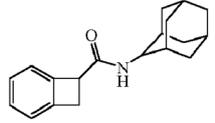
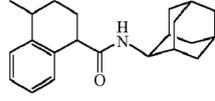
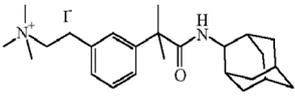
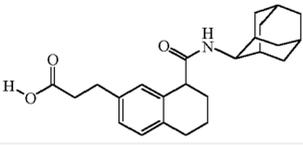
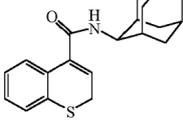
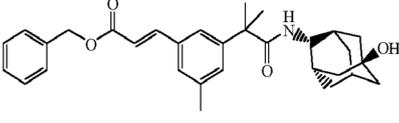
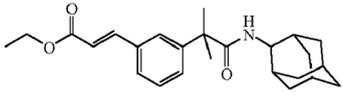
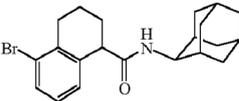
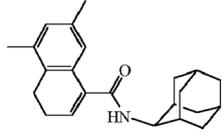
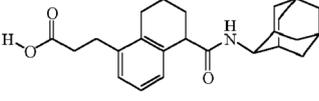
Comp. N°	Ej. N°	Q	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Datos físicos
151	B1		H	CH ₃	H		
152	B1		H	H	H		
153	B1		CH ₃	H	H		

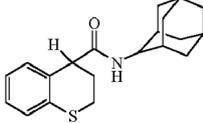
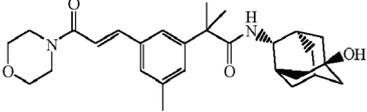
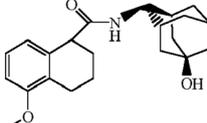
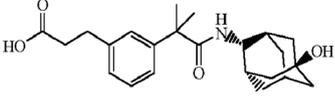
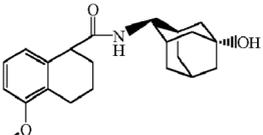
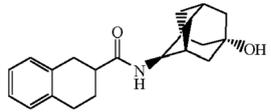
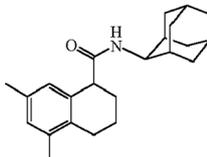
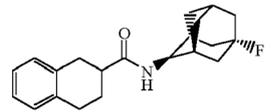
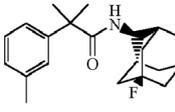
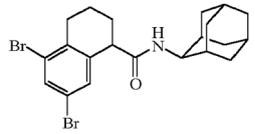
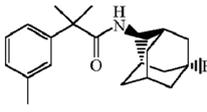
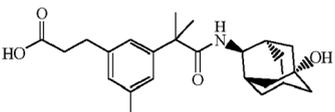
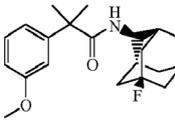
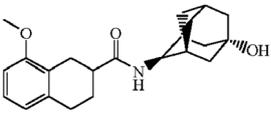
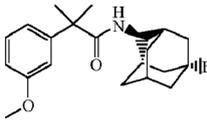
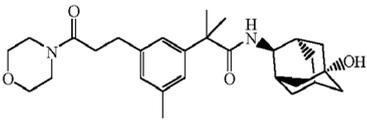
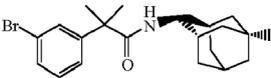
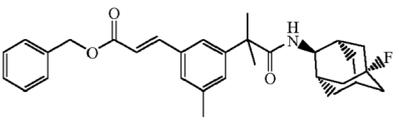
5 La Tabla 4 lista los compuestos que se preparaban según uno de los Ejemplos anteriores. Las siguientes abreviaturas se usaron en las tablas: .HCl indica la sal de ácido clorhídrico.

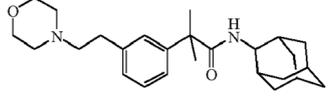
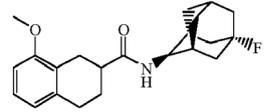
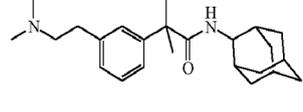
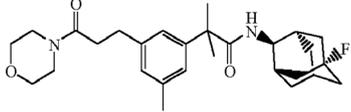
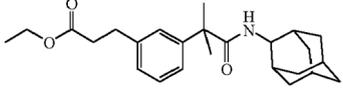
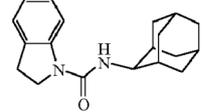
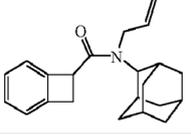
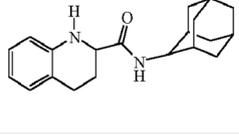
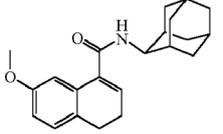
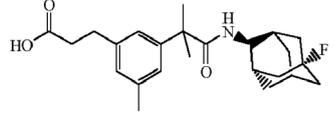
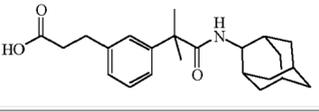
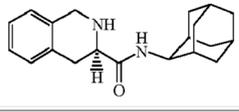
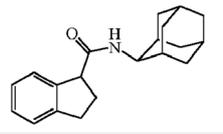
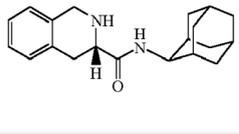
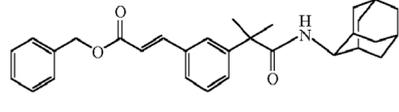
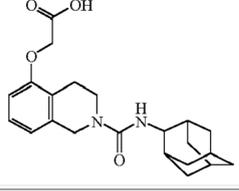
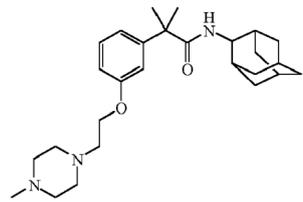
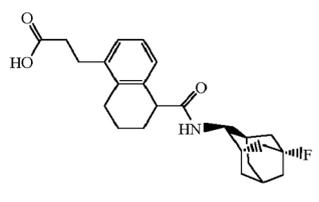
Tabla 4

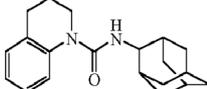
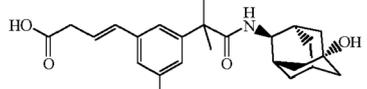
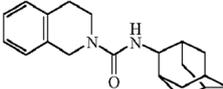
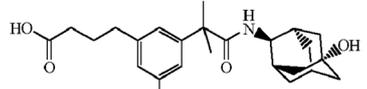
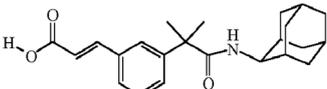
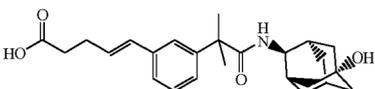
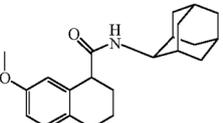
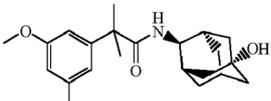
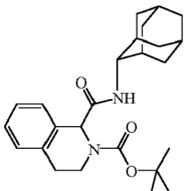
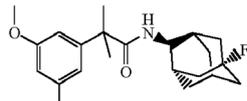
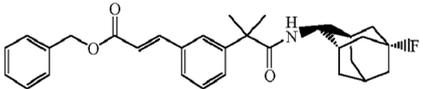
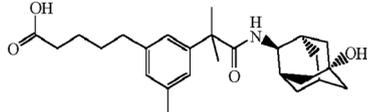
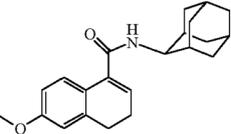
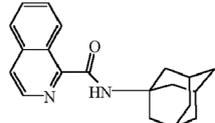
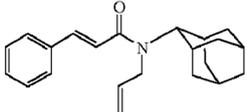
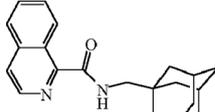
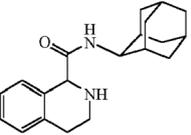
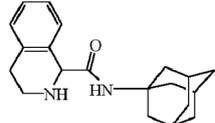
	
Comp. N° 155; Ej. B1	Comp. N° 214; Ej. B1
	
Comp. N° 156; Ej. B1	Comp. N° 215; Ej. B1
	
Comp. N° 157; Ej. B1	Comp. N° 216; Ej. B1
	
HCl; Comp. N° 158; Ej. B5	Comp. N° 217; Ej. B22
	
Comp. N° 159; Ej. B17	Comp. N° 218; Ej. B26
	
Comp. N° 160; Ej. B19	Comp. N° 219; Ej. B26
	
Comp. N° 161; Ej. B14	Comp. N° 220; Ej. B20
	
Comp. N° 162; Ej. B1	Comp. N° 221; Ej. B1
	
Comp. N° 163; Ej. B1	Comp. N° 222; Ej. B1

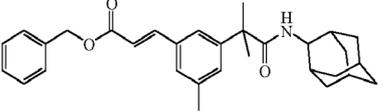
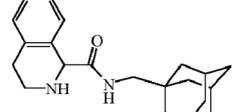
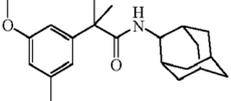
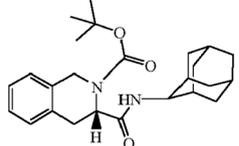
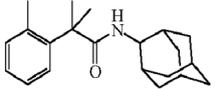
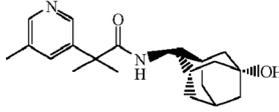
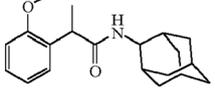
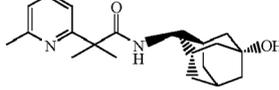
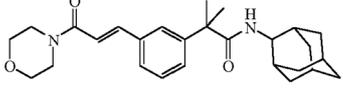
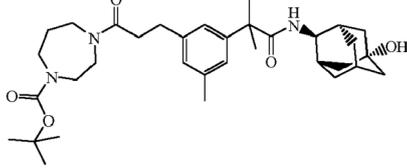
	
Comp. N° 164; Ej. B1	Comp. N° 223; Ej. B1
	
Comp. N° 165; Ej. B1	Comp. N° 224; Ej. B1
	
Comp. N° 166; Ej. B18	Comp. N° 225; Ej. B20
	
Comp. N° 167; Ej. B1	Comp. N° 226; Ej. B7
	
Comp. N° 168; Ej. B1	Comp. N° 227; Ej. B5
	
Comp. N° 169; Ej. B1	. HCl; Comp. N° 228; Ej. B5
	
Comp. N° 170; Ej. B14	Comp. N° 229; Ej. B22
	
Comp. N° 171; Ej. B1	Comp. N° 230; Ej. B16
	
Comp. N° 172; Ej. B20	Comp. N° 231; Ej. B28

	
Comp. N° 173; Ej. B1	Comp. N° 232; Ej. B28
	
Comp. N° 174; Ej. B1	Comp. N° 233; Ej. B16
	
Comp. N° 175; Ej. B1	Comp. N° 234; Ej. B1
	
Comp. N° 176; Ej. B16	Comp. N° 235; Ej. B22
	
Comp. N° 177; Ej. B1	Comp. N° 236; Ej. B20
	
Comp. N° 178; Ej. B15	Comp. N° 237; Ej. B16
	
Comp. N° 179; Ej. B1	Comp. N° 238; Ej. B1
	
Comp. N° 180; Ej. B16	Comp. N° 239; Ej. B20
	
Comp. N° 181; Ej. B1	Comp. N° 240; Ej. B16

	
Comp. N° 182; Ej. B1	Comp. N° 241; Ej. B1
	
Comp. N° 183; Ej. B1	Comp. N° 242; Ej. B16
	
Comp. N° 184; Ej. B1	Comp. N° 243; Ej. B1
	
Comp. N° 185; Ej. B1	Comp. N° 244; Ej. B7
	
Comp. N° 186; Ej. B7	Comp. N° 245; Ej. B1
	
Comp. N° 187; Ej. B7	Comp. N° 246; Ej. B16
	
Comp. N° 188; Ej. B7	Comp. N° 247; Ej. B1
	
Comp. N° 189; Ej. B7	Comp. N° 248; Ej. B16
	
Comp. N° 190; Ej. B7	Comp. N° 249; Ej. B7

	
Comp. N° 191; Ej. B15	Comp. N° 250; Ej. B7
	
Comp. N° 192; Ej. B21	Comp. N° 251; Ej. B7
	
Comp. N° 193; Ej. B16	Comp. N° 252; Ej. B24
	
Comp. N° 194; Ej. B1	Comp. N° 253; Ej. B14
	
Comp. N° 195; Ej. B1	Comp. N° 254; Ej. B16
	
Comp. N° 196; Ej. B16	Comp. N° 255; Ej. B23
	
Comp. N° 197; Ej. B1	Comp. N° 256; Ej. B23
	
Comp. N° 198; Ej. B22	Comp. N° 257; Ej. B20
	
Comp. N° 199; Ej. B5	Comp. N° 258; Ej. B16

	
Comp. N° 200; Ej. B25	Comp. N° 259; Ej. B22
	
Comp. N° 201; Ej. B25	Comp. N° 260; Ej. B16
	
Comp. N° 202; Ej. B22	Comp. N° 261; Ej. B22
	
Comp. N° 203; Ej. B1	Comp. N° 262; Ej. B1
	
Comp. N° 204; Ej. B1	Comp. N° 263; Ej. B7
	
Comp. N° 205; Ej. B7	Comp. N° 264; Ej. B16
	
.HCl; Comp. N° 206; Ej. B1	Comp. N° 265; Ej. B1
	
Comp. N° 207; Ej. B1	Comp. N° 266; Ej. B1
	
Comp. N° 208; Ej. B23	Comp. N° 267; Ej. B29

	
Comp. N° 209; Ej. B1	Comp. N° 268; Ej. B29
	
Comp. N° 210; Ej. B1	Comp. N° 269; Ej. B1
	
Comp. N° 211; Ej. B1	Comp. N° 275; Ej. B1
	
Comp. N° 212; Ej. B1	Comp. N° 276; Ej. B1
	
Comp. N° 213; Ej. B1	Co. 277; No.; Ej. B31

Comp. N°	Datos de NMR	punto de fusión (°C)
155		165-167
156	(CDCl ₃) 1,25-1,45 (m, adamantano-H); 1,54 (s, 3H, 2xMe); 1,56-1,72 (m, adamantano-H); 2,10 (m, adamantano-H); 2,38 (s, 3H, Me); 3,82 (m, 1H, CH); 5,38 (da, NH); 7,10 (d, 1H, H-aromático); 7,18 (m, 2H-aromáticos); 7,27 (t, 1H-aromático)	
157	(CDCl ₃) 1,15-1,35 (m, adamantano-H); 1,55 (s, 3H, 2xMe); 1,65-2,05 (m, adamantano-H); 2,35 (s, 3H, Me); 3,92 (m, 1H, CH-NH); 5,32 (da, 1H, NH) 7,10 (d, 1H, Ar-H), 7,20 (m, 2H, Ar-H), 7,27 (t, 1H, Ar-H)	
158		155-160
162	CDCl ₃ ; δ 1,64-2,05(m, 14H-adamantano); 4,23 (d, CH); 5,30(d, CH ₂); 6,14(d, NH); 6,22 (t, CH); 6,86-7,48(m, 4H-aromáticos)	
162	CDCl ₃ ; δ 1,59-2,30(m, 13H-adamantano); 4,12 (d, CH); 6,18(d, NH); 7,31-7,43(m, 2H-aromáticos); 7,81(d, 2H-aromáticos); 8,26(d, 1H-aromático)	
164	CDCl ₃ ; δ 1,50-2,24(m, 13H-adamantano); 4,22 (d, CH); 6,15(d, NH); 7,31-7,42(m, 2H-aromáticos); 7,81(d, 2H-aromáticos); 8,25(d, 1H-aromático)	
165	CDCl ₃ ; δ 1,10-1,83(m, 14H-adamantano + 2x CH ₂); 2,38(m, CH ₂); 2,83(t, CH ₂); 3,95 (d, CH); 5,55(d, NH); 7,15-7,38(m, 4H-aromáticos)	
166	CDCl ₃ ; δ 0,92 (t, CH ₃); 1,22 y 1,47 (2x d, 4H-adamantano); 1,58 (s, 2x CH ₃); 1,60-1,82 (m, 10H-adamantano); 2,59(t, CH ₂); 3,94 (d, CH); 5,47(d, NH); 7,11-7,31(m, 4H-aromáticos)	
167	CDCl ₃ ; δ 1,22-1,91(m, 14H-adamantano); 2,15(m, H ^A -CH ₂); 2,50(m, H ^B -CH ₂); 3,63(m, CH); 4,05(m, CH ₂); 4,08 (d, CH); 5,96(d, NH); 6,88-7,25(m, 4H-aromáticos)	

ES 2 614 627 T3

Comp. N°	Datos de NMR	punto de fusión (°C)
168	CDCl ₃ ; δ 1,5-2,0(m, 16H, H-adamantano y CH ₂); 2,25(quint., CH ₂); 2,59(t, CH ₂); 4,15 (d, CH); 6,02(d, NH); 7,28-7,32(m, 4H-aromáticos, CH)	
169	CDCl ₃ ; δ 1,22-1,95(m, 18H, H-adamantano y 2xCH ₂); 2,43(m, CH); 2,78(t, CH ₂); 3,72(dd, CH); 4,08 (d, CH); 5,72(d, NH); 7,12-7,22(m, 4H-aromáticos)	
171	CDCl ₃ ; δ 1,65-2,03(m, 14H-adamantano); 3,88(s, CH ₃); 4,22(d, CH); 4,86 (d, CH ₂); 6,12(d, NH); 6,26(t,CH); 6,86-7,11(m, 3H-aromáticos)	
172	CDCl ₃ ; δ 1,23-1,91(m, 14H-adamantano); 2,15 y 2,53 (2x m, CH ₂); 3,64(m, CH); 3,91(s, CH ₃); 4,08 (m, CH ₂); 4,42(m, CH); 6,03(d, NH); 6,74-6,94(m, 3H-aromáticos)	
173	CDCl ₃ ; δ 1,21-1,91(m, 14H-adamantano + CH ₂); 2,36 y 2,56 y 2,81 (3x m, 2x CH ₂); 3,67(t, CH); 3,85(s, CH ₃); 4,01 (d, CH); 5,72(d, NH); 6,77 (d, 2H-aromáticos); 7,18(t, 1H-aromático)	
174	CDCl ₃ ; δ 1,24 y 1,40 (2x d, 4H-adamantano); 1,56 (s, 2x CH ₃); 1,68-2,00 (m, 9H-adamantano); 3,92 (d, CH); 5,45(d, NH); 7,25-7,55(m, 4H-aromáticos)	
175	CDCl ₃ ; δ 1,30-1,74 (m, 13H-adamantano); 1,54 (s, 2x CH ₃); 3,75(dt, CH); 5,35(d, NH); 7,28-7,52(m, 4H-aromáticos)	
176	CDCl ₃ ; 1,51-1,88(m, 15H-adamantano); 2,16 (s, CH ₃); 3,87 (dt, CH); 5,12 (d, NH); 6,11(d, NH); 7,27-7,36(m, 3H-aromáticos).	
177	CDCl ₃ ; δ 1,44-1,96 (m, 14H-adamantano); 3,30(dd, H ^A -CH ₂); 3,61(dd, H ^B -CH ₂); 4,05(d, CH); 4,23(dd, CH); 6,09(m, NH); 7,14-7,31(m, 4H-aromáticos)	
178	Acetona d-6; δ 1,38 - 1,74 (m, 14H-adamantano); 1,62 (s, 2x CH ₃); 3,15(m, CH ₂); 3,48(s, 3x CH ₃); 3,94(m, CH y CH ₂); 5,68(d, NH); 7,28-7,39(m, 4H-aromáticos)	
179	CDCl ₃ ; δ 1,61-2,4 (m, 14H-adamantano); 3,39(d, CH ₂); 4,22(dt, CH); 6,03(m, NH); 6,51(t, CH); 7,16(m, 2H-aromáticos); 7,34 y 7,50(2x m, 2H-aromáticos)	
180	CDCl ₃ ; δ 1,27 - 1,72 (m, 14H-adamantano); 1,59 (s, 2x CH ₃); 3,97(d, CH); 5,46(d, NH); 6,35(d,CH); 7,40-7,55(m, 4H-aromáticos); 7,59(d,CH)	
181	CDCl ₃ ; δ 1,64-2,30 (m, 14H-adamantano); 2,27(s, 2x CH ₃); 2,34(m, CH ₂); 2,69(t, CH ₂); 4,23(d, CH); 6,12(d, NH); 6,49(t, CH); 6,91 y 7,12(2x s, 2H-aromáticos)	
182	CDCl ₃ ; δ 1,17-1,85 (m, 14H-adamantano); 1,99(m, H ^A -CH ₂); 2,88 (m, H ^B -CH ₂ y H ^A -CH ₂); 3,08(m, H ^B -CH ₂); 3,75(t,CH); 4,00(d, CH); 6,72(d, NH); 7,03-7,21(m, 4H-aromáticos)	
183	CDCl ₃ ; δ 1,22-2,15 (m, 14H-adamantano + CH ₂); 2,32(m, H ^A -CH ₂); 2,55 (m, H ^B -CH ₂ y H ^A -CH ₂); 2,70(m, H ^B -CH ₂); 3,65(t,CH); 3,83(s, CH ₃); 3,89(dt, CH); 5,62(d, NH); 6,75(t, 2H-aromáticos); 7,17(t, H-aromático)	
184	CDCl ₃ ; δ 1,15-2,05 (m, 14H-adamantano + CH ₂); 2,36(m, H ^A -CH ₂); 2,56 (m, H ^B -CH ₂); 2,70(m, CH ₂); 3,66t,CH); 3,84(s, CH ₃); 3,98 (d, CH); 5,59(d, NH); 6,75(t, 2H-aromáticos); 7,18(t, H-aromático)	
185	CDCl ₃ ; δ 1,20-1,92 (m, 14H-adamantano + CH ₂); 2,21 y 2,27 (2x s, 2x CH ₃); 2,34(m, H ^A -CH ₂); 2,54 (m, H ^B -CH ₂ y H ^A -CH ₂); 2,69(m, H ^B -CH ₂); 4,02(dt,CH); 5,72(d, NH); 6,81 y 6,93 (2x s, 2H-aromáticos)	
186	CDCl ₃ ; δ 1,35-1,45 (m, adamantano-H); 1,57 (s, 3H, 2xMe); 1,60-1,82 (m, adamantano-H); 2,15 (m, adamantano-H); 2,38 (s, 3H, Me); 3,82 (m, 1H, CH-NH); 5,32 (da, 1H, NH); 7,10 (d, 1H, Ar-H); 7,18 (m, 2H, Ar-H); 7,27 (t, 1H, Ar-H)	
187		115-117
188		110-112
189		105-107
190	CDCl ₃ ; δ 1,19-2,13 (m, 13H-adamantano); 1,54(s, 2x CH ₃); 3,95(d,CH); 5,37(d, NH); 7,22-7,54(m, 4H-aromáticos)	
194	CDCl ₃ ; δ 1,60-2,29 (m, 14H-adamantano); 3,41(dd, H ^A -CH ₂); 3,55(dd, H ^A -CH ₂); 4,23(s,CH); 4,26(m, H ^B -CH ₂); 4,41(m, H ^B -CH ₂); 4,48(dd, CH); 5,19(d an, =CH ₂); 5,93(m, =CH); 7,06-7,26(m, 4H-aromáticos)	
195	CDCl ₃ ; δ 1,65-2,06(m, 14H-adamantano); 2,35(m, CH ₂); 2,72(t, CH ₂); 3,77(s, CH ₃); 4,24(d,CH);	

ES 2 614 627 T3

Comp. N°	Datos de NMR	punto de fusión (°C)
	6,15(d, NH); 6,54(t,CH); 6,75(dd, H-aromático); 7,18(m, 2H-aromáticos)	
196	CDCl ₃ ; δ 1,20 - 1,72 (m, 14H-adamantano); 1,58 (s, 2x CH ₃); 2,67 y 2,97 (2xt, 2x CH ₂); 3,95(d, CH); 5,48(d, NH); 7,14-7,34(m, 4H-aromáticos);	
197	CDCl ₃ ; δ 1,40-1,94(m, 14H-adamantano); 2,30-2,53(m, CH ₂); 2,87-3,09(m, CH ₂); 3,94(dd, CH); 4,05(d,CH); 5,71(d, NH); 7,20-7,32(m, 4H-aromáticos)	
198	CDCl ₃ ; δ 1,28 y 1,49 (2x d, 4H-adamantano); 1,58 (s, 2x CH ₃); 1,62-1,82 (m, 10H-adamantano); 3,96 (d, CH); 5,26(s, CH ₂); 5,44(d, NH); 6,50(d, CH); 7,33-7,54(m, 9H-aromáticos); 7,72(d, CH)	
199		165-170
200		163-165
201		145-147
202	CDCl ₃ ; δ 1,29 y 1,51 (2x d, 4H-adamantano); 1,61(s, 2x CH ₃); 1,65-1,84 (m, 10H-adamantano); 3,98(d, CH); 5,49(d, NH); 6,48(d, CH); 7,40-7,58(m, 9H-aromáticos); 7,80(d, CH)	
203	CDCl ₃ ; δ 1,26-1,88(m, 14H-adamantano + CH ₂); 1,88-1,98(m, CH ₂); 2,32 y 2,75 (2x m, 2x CH ₂); 3,69(t, CH); 3,77(s, CH ₃); 4,03 (d, CH); 5,68(d, NH); 6,66 (d, H-aromático); 6,80 (dd, H-aromático); 7,09(d, 1H-aromático)	
204	CDCl ₃ ; δ 1,50-1,95(m, 14H-adamantano, 3x CH ₃); 2,88(t, CH ₂); 3,58 y 3,81(m, CH ₂); 4,00 (d, CH); 5,49(s, CH); 7,10-7,28(m, 4H-aromáticos)	
205	CDCl ₃ ; δ 1,19 y 1,37 (2x d, 4H-adamantano); 1,50 (s, 2x CH ₃); 1,80-2,1 (m, 9H-adamantano); 3,94 (d, CH); 5,25(d, NH); 5,26(s, CH ₂); 6,51(d, CH); 7,35-7,54(m, 9H-aromáticos); 7,72(d, CH)	
206	CDCl ₃ ; δ 1,63-2,05(m, 14H-adamantano); 2,34(m, CH ₂); 2,78(t, CH ₂); 3,81 (s, CH ₃); 4,23 (d, CH); 6,14(d, NH); 6,38(t, CH); 6,73 (m, 2H-aromáticos); 7,39(m, 1H-aromático)	
207	CDCl ₃ ; δ 1,63-2,28(m, 14H-adamantano); 4,30(dd, CH ₂); 4,34(s, CH); 5,21(m, CH ₂); 5,95(m, =CH); 6,85(d, CH); 7,30-7,52 (m, 5H-aromáticos); 7,68(d, CH)	
208	CDCl ₃ ; δ 1,50-1,92(m, 14H-adamantano); 2,75-2,92(m, CH ₂); 3,09-3,21(m, CH ₂); 4,00 (d, CH); 4,63 (s, CH); 7,05-7,22 (m, 3H-aromáticos); 7,53(m, 1H-aromático); 7,59(d, NH)	
209	CDCl ₃ ; δ 1,28 y 1,51 (2x d, 4H-adamantano); 1,57 (s, 2x CH ₃); 1,66 y 1,78 (2xm, 9H-adamantano); 2,36 (s, CH ₃); 3,96 (d, CH); 5,25(s, CH ₂); 5,46(d, NH); 6,48(d, CH); 7,20-7,42(m, 9H-aromáticos); 7,70(d, CH)	
210	CDCl ₃ ; δ 1,31 y 1,50 (2x d, 4H-adamantano); 1,55 (s, 2x CH ₃); 1,67 y 1,78 (2xm, 10H-adamantano); 2,33 (s, CH ₃); 3,79(s, CH ₃); 3,95 (d, CH); 5,55(d, NH); 6,62; 6,73 y 6,79(3xs, 3H-aromáticos)	
211	CDCl ₃ ; δ 1,24 y 1,36 (2x d, 4H-adamantano); 1,56 (s, 2x CH ₃); 1,60 y 1,82 (2xm, 10H-adamantano); 2,28 (s, CH ₃); 4,01 (d, CH); 5,49(d, NH); 7,15-7,26(m, 3H-aromáticos); 7,39-7,48(s, 1H-aromático)	
212	CDCl ₃ ; δ 1,32 -1,85 (m, 14H-adamantano); 1,50 (d, CH ₃); 3,88(s, CH ₃); 3,96 (d, CH); 4,05(q, CH); 6,12(d, NH); 6,88-7,10 y 7,22-7,34(2xm, 4H-aromáticos)	
213	CDCl ₃ ; δ 1,26 y 1,43 (2x d, 4H-adamantano); 1,60 (s, 2x CH ₃); 1,65 y 1,79 (2xm, 10H-adamantano); 3,65-3,78(m, 4x CH ₂); 3,96 (d, CH); 5,47(d, NH); 6,83 (d, CH); 7,38-7,52(m, 3H-aromáticos); 7,70(d, CH)	
214	CDCl ₃ ; δ 1,28 -2,18 (m, 13H-adamantano); 1,58 (s, 2xCH ₃); 3,36 (dt, CH); 5,27(s, CH ₂); 5,36(d, NH); 6,50(d, CH); 7,34-7,52(m, 9H-aromáticos); 7,70(d,CH)	
215	CDCl ₃ ; δ 1,18 -2,10 (m, 13H-adamantano); 1,58 (s, 2xCH ₃); 3,93 (dt, CH); 5,25(s, CH ₂); 5,31(d, NH); 6,50(d, CH); 7,34-7,54(m, 9H-aromáticos); 7,73(d,CH)	
216	CDCl ₃ ; δ 1,28(d, CH ₃); 1,63 -2,06 (m, 14H-adamantano); 2,19(m, H ^A - CH ₂); 2,50(m, H ^B - CH ₂); 2,93(m CH); 4,24 (d, CH); 6,13(d, NH); 6,46(t, CH); 7,18-7,47(m, 4H-aromáticos)	
217	CDCl ₃ ; δ 1,15 y 1,36 (2x d, 4H-adamantano); 1,59 (s, 2x CH ₃); 1,80 -2,10(m, 10H-adamantano); 2,67 (t, CH ₂); 2,97 (t, CH ₂); 3,94 (d, CH); 5,39(d, NH); 7,12-7,40(m, 4H-aromáticos)	

ES 2 614 627 T3

Comp. N°	Datos de NMR	punto de fusión (°C)
218		170-172
219		185-188
220	CDCl ₃ ; δ 1,21 -1,86 (m, 14H-adamantano, CH ₂); 1,92(m, H ^A -CH ₂); 2,34(m, H ^B - CH ₂); 2,80(m, CH ₂); 3,63 (d, CH); 5,68(d, NH); 6,70-6,78(m, 2H-aromáticos); 7,06(d, H-aromático)	
221	CDCl ₃ ; δ 1,18 y 1,40 (2x d, 4H-adamantano); 1,50 (s, 2x CH ₃); 1,58 y 1,72 (2xm, 10H-adamantano); 2,28 (t, 2xCH ₂); 2,35 (m, 2xCH ₂); 2,58 (t, CH ₂); 3,65 (t, 2xCH ₂); 3,88 (dt, CH); 5,38(d, NH); 7,05-7,25(m, 4H-aromáticos)	
222	CDCl ₃ ; δ 1,66 -2,06 (m, 14H-adamantano); 2,38(m, CH ₂); 2,74(t, CH ₂); 4,22 (d, CH); 6,11 (d, NH); 6,52(t, CH); 7,04(d, H-aromático); 7,30(d, H-aromático); 7,65(s, H-aromático)	
223	CDCl ₃ ; δ 1,64 -2,05 (m, 14H-adamantano); 2,40(m, CH ₂); 2,94(t, CH ₂); 4,22 (d, CH); 6,11 (d, NH); 6,49(t, CH); 7,07(t, H-aromático); 7,42(m, 2H-aromáticos)	
224	CDCl ₃ ; δ 1,59 -1,95 (m, 14H-adamantano); 1,98 y 2,10 (2x m, CH ₂); 2,55 (m CH); 2,86-3,08(m, 2x CH ₂); 4,08 (dt, CH); 5,78(d, NH); 7,08-7,15(m, 4H-aromáticos)	
225	CDCl ₃ ; δ 1,29 -2,00 (m, 14H-adamantano, CH ₂); 2,30(m, CH ₂); 2,76(m, CH ₂); 3,63 (t, CH); 4,02(d, CH); 5,60(d, NH); 7,04(d, H-aromático); 7,33(m, 2H-aromáticos)	
226		182-184
227		210-215
228		208-210
229	CDCl ₃ ; δ 1,60 -2,08 (m, 14H-adamantano); 2,39(m, CH ₂); 2,81 (t, CH ₂); 4,24 (d, CH); 5,22(s, CH ₂); 6,14 (d, NH); 6,44(d, CH); 6,53(t, CH); 7,16-7,43(m, 9H-aromáticos)	
230	CDCl ₃ ; δ 1,28 y 1,50 (2x d, 4H-adamantano); 1,55 (s, 2x CH ₃); 1,66 y 1,78 (2xm, 10H-adamantano); 2,32 (s, CH ₃); 2,63 (t, CH ₂); 2,93 (t, CH ₂); 3,94 (dt, CH); 5,53(d, NH); 6,90-7,10(m, 3H-aromáticos)	
231	CDCl ₃ ; δ 1,22 y 1,46 (2x d, 4H-adamantano); 1,58 (s, 2x CH ₃); 1,64 y 1,76 (2xm, 10H-adamantano); 2,30 (s, CH ₃); 2,40-2,54 (m, 4xCH ₂); 3,51 (s, CH ₂); 3,94 (d, CH); 5,44(d, NH); 7,23-7,36(m, 4H-aromáticos)	
232	CDCl ₃ ; δ 1,22 y 1,48 (2x d, 4H-adamantano); 1,60 (s, 2x CH ₃); 1,64-1,76 (m, 10H-adamantano); 2,42(m, 2xCH ₂); 3,51 (s, CH ₂); 3,70(m, 2xCH ₂); 3,94 (d, CH); 5,45(d, NH); 7,22-7,38(m, 4H-aromáticos)	
234	CDCl ₃ ; δ 1,62 -1,99 (m, 14H-adamantano, CH ₂); 2,91 (dd, H ^A -CH ₂); 3,30(dd, H ^B - CH ₂); 4,05-4,13(m, 2x CH); 6,06(d, NH); 7,44-7,80(m, 4H-aromáticos)	
235	CDCl ₃ ; δ 1,64 -2,07 (m, 14H-adamantano); 2,39(m, CH ₂); 2,91(t, CH ₂); 4,23 (d, CH); 5,27(s, CH ₂); 6,12 (d, NH); 6,39(d, CH); 6,52(t, CH); 7,19-7,50(m, 9H-aromáticos); 8,08(d, CH)	
238	CDCl ₃ ; δ 1,18 -2,02 (m, 13H-adamantano); 1,56 (s, 2x CH ₃); 2,38(s, CH ₃); 3,93 (dt, CH); 5,25(s, CH ₂); 5,32(d, NH); 6,49(d, CH); 7,20-7,42(m, 8H-aromáticos); 7,69(d, CH)	
239	CDCl ₃ ; δ 1,23 -1,93 (m, 14H-adamantano, CH ₂); 2,34 (m, CH ₂); 2,61-2,95(m, CH ₂); 3,68 (t,CH); 4,03(d,CH); 5,60(d,NH); 7,10(m, 2H-aromáticos); 7,51(m, 1H-aromático)	
240	CDCl ₃ ; δ 1,19 -1,97 (m, 14H-adamantano, CH ₂); 2,38 (m, CH ₂); 2,58-3,00(m, 4xCH ₂); 3,70 (t,CH); 4,01(d,CH); 5,17(d,NH); 7,01-7,18(m, 3H-aromáticos)	
241	CDCl ₃ ; δ 1,20 -2,03 (m, 13H-adamantano); 1,58 (s, 2x CH ₃); 2,39(s, CH ₃); 3,67-3,76(m, 4xCH ₂); 3,93 (dt, CH); 5,33(d, NH); 6,82(d, CH); 7,19; 7,26 y 7,32(3x s, 3H-aromáticos); 7,66(d, CH)	
243	CDCl ₃ ; δ 1,45 -2,15 (m, 13H-adamantano, CH ₂); 2,58(m, CH); 2,79-3,17(m, 2xCH ₂); 4,03 (d, CH); 5,75(d, NH); 6,82(d, CH); 7,05-7,15(m, 4H-aromáticos)	
245	CDCl ₃ ; δ 1,36 -1,93 (m, 14H-adamantano, CH ₂); 2,26(m, CH ₂); 2,59-2,86(m, CH ₂); 3,62(t, CH); 4,04 (d, CH); 5,61(d, NH); 7,38 y 7,67(2x d, 2H-aromáticos)	
246	CDCl ₃ ; δ 1,18 y 1,36 (2x d, 4H-adamantano); 1,53 (s, 2x CH ₃); 1,69 y 1,72 y 1,99 (3xm, 9H-adamantano); 2,33 (s, CH ₃); 2,64 (t, CH ₂); 2,92 (t, CH ₂); 3,91 (d, CH); 5,36(d, NH); 6,95-7,05(m, 3H-aromáticos)	

ES 2 614 627 T3

Comp. N°	Datos de NMR	punto de fusión (°C)
248	CDCl ₃ ; δ 1,21 -2,02 (m, 13H-adamantano); 1,54 (s, 2x CH ₃); 2,32(s, CH ₃); 2,59(t, CH ₂); 2,93(t, CH ₂); 3,39(t, CH ₂); 3,58(t, CH ₂); 3,65(m, 2xCH ₂); 3,92 (d, CH); 5,36(d, NH); 6,95-7,05 (m, 3H-aromáticos)	
249	CDCl ₃ ; δ 1,18 y 1,38 (2x d, 4H-adamantano); 1,56 (s, 2x CH ₃); 1,58- 2,10 (m, 9H-adamantano); 2,37 (s, CH ₃); 3,94(dt, CH); 5,25(s, CH ₂); 5,28(d, NH); 6,48(d, CH); 7,20-7,44(m, 8H-aromáticos); 7,70(d, CH)	
252	CDCl ₃ ; δ 1,65 -2,01 (m, 14H-adamantano); 3,19(t, CH ₂); 3,96(t, CH ₂); 4,08 (d, CH); 4,93(d, NH); 6,90(t, 1H-aromático); 7,15(m, 2H-aromáticos); 7,85 (d, 1H-aromático)	
253	CDCl ₃ ; δ 1,45 -1,90 (m, 14H-adamantano); 1,95(m, H ^A - CH ₂); 2,31(m, H ^B - CH ₂); 2,60(m, H ^A -CH ₂); 2,75(m, H ^B - CH ₂); 3,90(q, CH); 4,05 (dt, CH); 4,16(d, NH); 6,70(m, 2H-aromáticos); 7,02(m, 2H-aromáticos); 7,22 (d, NH)	
254	CDCl ₃ ; δ 1,18 y 1,38 (2x d, 4H-adamantano); 1,55 (s, 2x CH ₃); 1,85-2,18(m, 9H-adamantano); 2,32 (s, CH ₃); 2,65 (t, CH ₂); 2,93 (t, CH ₂); 3,92 (dt, CH); 5,32(d, NH); 6,95-7,15(m, 3H-aromáticos)	
255	CDCl ₃ ; δ 1,59 -1,95 (m, 14H-adamantano); 2,83(dd, H ^A -CH ₂); 3,26(dd, H ^B - CH ₂); 3,57(m, H ^A -CH ₂); 3,97-4,08(m, 3H, 2xCH, H ^B - CH ₂); m, 2H-aromáticos); 7,05-7,18(m, 4H-aromáticos); 7,68 (d, NH)	
256	CDCl ₃ ; δ 1,59 -1,95 (m, 14H-adamantano); 2,83(dd, H ^A -CH ₂); 3,26(dd, H ^B - CH ₂); 3,58(m, H ^A -CH ₂); 3,97-4,08(m, 3H, 2xCH, H ^B - CH ₂); m, 2H-aromáticos); 7,05-7,18(m, 4H-aromáticos); 7,68 (d, NH)	
257		215-220
258	LCMS M ⁺ =417, Tiempo de retención 4,01, 97% de P	
259	CDCl ₃ ; δ 1,20 y 1,36 (2x d, 4H-adamantano); 1,55 (s, 2x CH ₃); 1,69; 1,83 y 1,98(3x d, 9H-adamantano); 2,34 (s, CH ₃); 3,30(d, CH ₂); 3,93(dt, CH); 5,38(d, NH); 6,28(d, CH); 6,48(d, CH); 7,07, 7,12 y 7,18(3x s, 3H-aromáticos)	
260	CDCl ₃ ; δ 1,14-2,02 (m, 13H-adamantano, CH ₂); 1,56 (s, 2x CH ₃); 2,33 (s, CH ₃); 2,35(t, CH ₂); 2,63(t, CH ₂); 3,92(d, CH); 5,38(d, NH); 6,92, 6,98 y 7,04 (3x s, 3H-aromáticos)	
262	CDCl ₃ ; δ 1,22-2,02 (m, 13H-adamantano, CH ₂); 1,53 (s, 2x CH ₃); 2,33 (s, CH ₃); 3,79(s, CH ₃); 3,92(d, CH); 5,42(d, NH); 6,63, 6,74 y 6,78 (3x s, 3H-aromáticos)	
263	CDCl ₃ ; δ 1,22 y 1,39 (2x d, 4H-adamantano); 1,54 (s, 2x CH ₃); 1,83-2,19(m, 9H-adamantano); 2,32 (s, CH ₃); 3,78(s, CH ₃); 3,92(d, CH); 5,36(d, NH); 6,64, 6,74 y 6,78 (3x s, 3H-aromáticos)	
264	CDCl ₃ ; δ 1,14-1,38 (m, 4H-adamantano); 1,55 (s, 2x CH ₃); 1,62-1,99(m, 9H-adamantano, 2xCH ₂); 2,32 (s, CH ₃); 2,36(t, CH ₂); 2,60(t, CH ₂); 3,90(d, CH); 5,40(d, NH); 6,85- 7,10 (m, 3H-aromáticos)	
265	CDCl ₃ ; δ 1,61-2,22(m, 14H-adamantano); 7,60-8,00(m, 5H-aromáticos); 8,42(d, H-arom.)	
266	CDCl ₃ ; δ 1,58-2,04(m, 14H-adamantano); 3,21(d, CH ₂); 5,39(d, NH); 7,63-7,87(m, 5H-aromáticos); 8,46(d, H-arom.)	
267	CDCl ₃ ; δ 1,64 y 1,97 y 2,05 (2x s an, 14H-adamantano); 2,70-2,89(m, CH ₂); 3,09(t, CH ₂); 4,40(s, CH); 6,93-7,19(m, 4H-aromáticos); 7,50 (m, NH)	
268	CDCl ₃ ; δ 1,39 -1,97(m, 14H-adamantano); 2,73-2,97(m, 2xCH ₂); 3,11(m, CH ₂); 4,59(s, CH); 7,07-7,54(m, 4H-aromáticos)	
269	Tiempo de retención de LCMS: 6,27 min., M ⁺ = 411; 100%	
275	CDCl ₃ : 1,23-1,46 (m, 5H-adamantano), 1,60 (s, 2x CH ₃), 1,72 (m, 4H-adamantano), 1,85 (d, 2H-adamantano); 2,03 (s an, 3H-adamantano); 2,35 (s, CH ₃); 3,96 (d, CH); 5,48 (d,NH); 7,50, 8,38 y 3,48 (3xd, 3H-aromáticos)	
276	CDCl ₃ ; 1,43 (d, 3H-adamantano); 1,62 (s, 2xCH ₃); 1,60-2,05 (m, 10H-adamantano); 2,55 (s, CH ₃); 3,92 (d, CH); 7,04 y 7,22 (2xd, 2H-aromáticos); 7,56 (t, H-aromático); 8,33 (d, NH)	
277	CDCl ₃ ; 1,25-1,49 (m, 4H-adamantano); 1,45(s, 3x CH ₃); 1,54 (s, 2xCH ₃); 1,64-2,04 (m, 10H-aromáticos, CH ₂); 2,43 (s, CH ₃); 2,60 y 2,91 (2xt, 2x CH ₂); 3,22-3,57 (m, 8h-homopiperidina); 3,92 (d, CH); 5,47 (d, NH); 6,95 y 7,04(2xs, 3H-aromáticos).	

C. Ejemplos farmacológicos

Ejemplo C.1 : Ensayos enzimáticos para probar el efecto de los compuestos sobre 11b-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 y tipo 2

5 Los efectos de los compuestos sobre la conversión dependiente de 11b-HSD1 de cortisona en cortisol (actividad de reductasa) se estudiaron en una mezcla de reacción que contenía tampón de Tris-HCl 30 mM pH 7,2, NADPH 180 μ M, EDTA 1 mM, cortisona 2 μ M, 1 μ l de fármaco y/o disolvente y 11 μ g de proteína recombinante en un volumen final de 100 μ l.

10 El efecto sobre la actividad de 11b-HSD1-deshidrogenasa (conversión de cortisol en cortisona) se midió en una mezcla de reacción que contenía tampón de fosfato sódico 0,1 M pH 9,0, NADP 300 μ M, cortisol 25 μ M, 1 μ l de fármaco y/o disolvente y 3,5 μ g de proteína recombinante en un volumen final de 100 μ l.

15 Los efectos sobre la actividad de deshidrogenasa dependiente de 11b-HSD2 se estudió en una mezcla de reacción que contenía tampón de fosfato sódico 0,1 M pH 7,5, NAD 300 μ M, cortisol 100 nM (de los que 2 nM están radiomarcados con ³H), 1 μ l de fármaco y/o disolvente y 2,5 μ g de proteína recombinante en un volumen final de 100 μ l.

20 Todas las incubaciones se realizaron durante 45 min. a 37°C en un baño de agua. La reacción se detuvo al añadir 100 μ l de acetonitrilo que contenían 20 μ g de corticosterona como patrón interno. Después de la centrifugación, la formación de producto se analizó en el sobrenadante mediante HPLC en una columna Hypersyl BDS-C18 usando acetato amónico 0,05 mM / metanol (50/50) como disolvente. En todos los susodichos ensayos, los fármacos a probar se tomaron de una solución madre y se probaron a una concentración final que variaba de - 10⁻⁵M a 3,10⁻⁹M. A partir de las curvas de respuesta a la dosis así obtenidas, se calculó el valor de pIC50 y se puntuó como sigue; Puntuación 1 = valor de pIC50 < 5, Puntuación 2 = valor de pIC50 en el intervalo de 5 a 6, Puntuación 3 = valor de pIC50 >6. Algunos de los resultados así obtenidos se resumen en la tabla posterior. (en esta tabla NP indica No Probado).

25

Ejemplo C2: Ensayos celulares para probar el efecto de los compuestos sobre 11b-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 y tipo 2

30 Los efectos sobre la actividad de 11b-HSD1 se midieron en células 3T3-L1 y hepatocitos de rata diferenciados.

Fibroblastos de ratón 3T3-L1 (ATCC-CL-173) se sembraron a una densidad de 16.500 células / ml en placas de 12 pocillos y se hicieron crecer durante 7 días en medio DMEM (complementado con 10% de suero de ternero fetal inactivado, glutamina 2 mM y 25 mg de gentamicina) a 37°C en una atmósfera de CO₂ al 5% humidificada. El medio se repuso dos veces por semana. Los fibroblastos se diferenciaron en adipocitos a 37°C en una atmósfera de CO₂ al 5% humidificada en medio de crecimiento que contenía 2 μ g/ml de insulina, 55 μ g/ml de IBMX y 39,2 μ g/ml de dexametasona.

35

Hepatocitos primarios procedentes de ratas macho se sembraron sobre placas de múltiples pocillos de matriz BD-Biocoat Matrigel a una densidad de 250.000 células / pocillo y se incubaron durante 10 días a 37°C en una atmósfera de CO₂ al 5% humidificada en DMEM-medio F12 de HAM que contenía 5% de Nu-serum, 100 U/ml de penicilina, 100 μ g/ml de estreptomina, 0,25 μ g/ml de amfotericina B, 50 μ g/ml de sulfato de gentamicina, 5 μ g/ml de insulina y 392 ng/ml de dexametasona. El medio se repuso 3 veces por semana.

40

Después de una preincubación de 4 horas con compuesto de prueba, se añadieron a los cultivos 0,5 μ Ci de ³H-cortisona o deshidrocorticosterona. Una hora más tarde, el medio se extrajo en columnas Extrelut³ con 15 ml de éter dietílico y el extracto se analizó mediante HPLC según se describe anteriormente.

45

Los efectos sobre la actividad de 11b-HSD2 se estudiaron en células HepG2 y LCC-PK1. Células HepG2 (ATCC HB-8065) se sembraron en placas de 12 pocillos a una densidad de 100.000 células/ml y se hicieron crecer a 37°C en una atmósfera de CO₂ al 5% humidificada en medio MEM-Rega-3 complementado con 10% de suero de ternero fetal inactivado térmicamente, L-glutamina 2 mM y bicarbonato sódico). El medio se repuso dos veces por semana.

50

Células renales de cerdo (LCC-PK1, ATCC CRL-1392) se sembraron a una densidad de 150.000 células /ml placas de 12 pocillos y se hicieron crecer a 37°C en una atmósfera de CO₂ al 5% humidificada en medio 199 complementado con solución salina modificada de Earl, 100 U/ml de penicilina, 100 μ g/ml de estreptomina y 10% de suero de ternero fetal. El medio se repuso dos veces por semana. Veinticuatro horas antes del comienzo del experimento, el medio se cambió por medio que contenía 10% de suero de ternero fetal separado con carbón vegetal.

55

Después de una preincubación de 4 horas con compuesto de prueba, se añadieron a los cultivos 0,5 µCi de ³H-cortisol o corticosterona. Una hora más tarde, el medio se extrajo en columnas Extrelut³ con 15 ml de éter dietílico y el extracto se analizó mediante HPLC según se describe anteriormente.

- 5 Como para los ensayos enzimáticos, los a probar se tomaron de una solución madre y se probaron a una concentración final que variaba de - 10⁻⁵M a 3,10⁻⁹M. A partir de las curvas de respuesta a la dosis así obtenidas, se calculó el valor de pIC50 y se puntuó como sigue; Puntuación 1 = valor de pIC50 < 5, Puntuación 2 = valor de pIC50 en el intervalo de 5 a 6, Puntuación 3 = valor de pIC50 >6. Algunos de los resultados así obtenidos se resumen en la tabla posterior. (en esta tabla NP indica No Probado).

Ejemplo Número	Compuesto Número	[C1] HSD1-prot Reduct	[C1] HSD2 prot Deshidro	[C2] HSD1 celular 3T3-L1	[C2] HSD2 celular HepG2
		Puntuación	Puntuación	Puntuación	Puntuación
B3	16	NP	1	2	1
B12	19	NP	1	2	1
B12	22	NP	1	2	1
B1	1	NP	1	3	1
B1	28	NP	NP	3	1
B1	29	NP	NP	3	1
B1	30	NP	NP	3	1
B13	31	NP	1	3	1
B13	35	NP	1	2	1
B1	41	3	1	3	1
B1	43	3	1	2	1
B1	46	1	1	3	1
B4	47	3	1	3	1
B4	48	1	1	3	1
B1	126	3	1	3	1
B1	127	1	1	3	1
B4	5	3	1	3	1
B1	50	1	1	2	1
B1	51	1	1	2	1
B1	52	1	1	3	1
B5	53	1	1	3	1
B5	54	2	1	3	1
B13	55	NP	1	3	1
B13	56	NP	1	2	1
B13	57	NP	1	2	1
B1	64	NP	1	2	1
B4	6	2	1	3	1
B6	128	3	1	3	1
B1	129	2	1	2	1
B1	68	2	1	2	1
B5	71	3	NP	3	1
B5	7	1	NP	3	1
B1	72	2	1	3	1
B5	73	1	1	3	1
B4	74	3	1	3	1
B1	133	1	1	3	1
B1	77	1	2	3	1
B1	78	3	2	3	1
B1	81	3	NP	2	1
B1	84	1	1	3	1
B1	85	1	1	3	1
B1	86	1	1	3	1

ES 2 614 627 T3

Ejemplo Número	Compuesto Número	[C1] HSD1-prot Reduct	[C1] HSD2 prot Deshidro	[C2] HSD1 celular 3T3-L1	[C2] HSD2 celular HepG2
		Puntuación	Puntuación	Puntuación	Puntuación
B1	87	1	1	3	1
B1	88	1	1	3	1
B1	89	3	1	3	1
B1	137	3	1	3	1
B1	138	1	1	3	1
B1	91	1	1	3	1
B1	151	2	1	3	1
B1	153	2	1	3	1
B1	140	3	1	3	1
B1	141	3	1	3	1
B5	92	3	1	3	1
B1	93	3	NP	3	1
B1	154	1	NP	3	1
B1	95	1	NP	3	1
B1	144	3	NP	3	1
B1	106	1	NP	3	1
B3	3	3	NP	3	1
B6	109	3	NP	3	1
B1	162	3	1	3	1
B18	166	3	1	3	1
B1	167	3	1	3	1
B1	168	3	1	3	1
B1	169	3	1	3	1
B1	171	3	1	3	1
B1	177	3	1	3	1
B1	181	1	1	3	1
B1	182	3	1	3	1
B1	158	1	1	3	1
B15	191	3	1	3	1
B16	193	3	1	3	1
B16	196	3	1	3	1
B1	197	1	1	3	1
B22	198	1	1	3	1
B1	203	1	1	3	1
B1	210	1	1	3	1
B22	217	2	1	3	1
B1	223	3	1	3	1
B1	224	3	1	3	1
B16	230	3	1	3	1
B20	236	3	1	3	1
B16	240	1	1	3	1
B16	242	2	1	3	1
B1	243	3	1	3	1
B16	248	3	1	3	1
B7	251	3	1	3	1
B14	253	NP	1	3	1
B16	254	1	1	3	1
B23	255	NP	1	3	1
B16	258	3	1	3	1
B7	263	1	1	3	1

D. Ejemplos de composición

Las siguientes formulaciones ejemplifican composiciones farmacéuticas típicas adecuadas para la administración sistémica o tópica a sujetos animales o humanos según la presente invención.

- 5 "Ingrediente activo" (I. A.), según se usa en estos ejemplos, se refiere a un compuesto de fórmula (I) o una sal por adición farmacéuticamente aceptable del mismo.

Ejemplo D.1: comprimidos revestidos con película

Preparación de un núcleo de comprimido

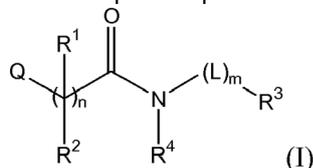
- 10 Una mezcla de I. A. (100 g), lactosa (570 g) y almidón (200 g) se mezcló bien y posteriormente se humidificó con una solución de dodecilsulfato sódico (5 g) y polivinilpirrolidona (10 g) en aproximadamente 200 ml de agua. La mezcla en polvo húmeda se tamizó, se secó y se tamizó de nuevo. A continuación, se añadió celulosa microcristalina (100 g) y aceite vegetal hidrogenado (15 g). El total se mezcló bien y se comprimió en comprimidos, dando 10.000 comprimidos, que comprendía cada uno 10 mg del ingrediente activo.

Revestimiento

- 15 Se añadió una solución de etilcelulosa (5 g) en CH_2Cl_2 (150 ml) a una solución de metilcelulosa (10 g) en etanol desnaturalizado (75 ml). Se añadieron a continuación CH_2Cl_2 (75 ml) y 1,2,3-propanotriol (2,5 ml). Se fundió polietilenglicol (10 g) y se disolvió en diclorometano (75 ml). La última solución se añadió a la primera y a continuación se añadieron octadecanoato magnésico (2,5 g), polivinilpirrolidona (5 g) y suspensión colorante concentrada (30 ml) y el total se homogeneizó. Los núcleos de los comprimidos se revistieron con la mezcla sí
20 obtenida en un aparato de revestimiento.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula



una sal por adición farmacéuticamente aceptable o una forma estereoquímicamente isómera del mismo, en donde

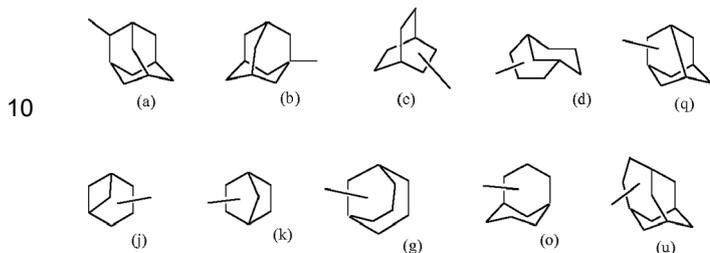
5 n representa un número entero que es 1;

m representa un número entero que es 0 o 1;

R¹ y R² representa cada uno independientemente alquilo C₁₋₄; o

R¹ y R² tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C₃₋₆;

R³ representa un radical monovalente que tiene una de las siguientes fórmulas



en donde dicho radical monovalente puede estar opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄, fenilo, halo, oxo, carbonilo, 1,3-dioxolilo o hidroxilo;

15 R⁴ representa hidrógeno;

20 Q representa cicloalquilo C₃₋₈, Het¹ o Ar², en donde dicho cicloalquilo C₃₋₈, Het¹ o Ar² están opcionalmente sustituidos con uno o cuando sea posible más sustituyentes seleccionados de halo, alquilo C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄, hidroxilo, nitro, Het⁴, fenilo, feniloxi, alquiloxi(C₁₋₄)-carbonilo, hidroxycarbonilo, NR⁵R⁶, alquiloxi C₁₋₄ sustituido con uno o cuando sea posible dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de alquilo C₁₋₄, hidroxycarbonilo, Het² o NR⁷R⁸, alqueno C₂₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado de fenil-alquil(C₁₋₄)-oxycarbonilo, alquiloxi(C₁₋₄)-carbonilo, hidroxycarbonilo o Het⁵-carbonilo, y

alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o cuando sea posible dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halo, dimetilamino, trimetilamino, amino, ciano, Het⁶, Het⁷-carbonilo, alquiloxi(C₁₋₄)-carbonilo o hidroxycarbonilo;

25 R⁵ y R⁶ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alquiloxi(C₁₋₄)-alquilo(C₁₋₄), alquiloxi(C₁₋₄)-carbonilo, alquil(C₁₋₄)-carbonilo, alquil(C₁₋₄)-carbonilo sustituido con uno o cuando sea posible dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de halo, alquilo C₁₋₄ y alquiloxi C₁₋₄ o R⁵ y R⁶ representan cada uno independientemente alquilo C₁₋₄ sustituido con fenilo;

R⁷ y R⁸ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

30 L representa alcanodiilo C₁₋₄;

Het¹ representa un heterociclo seleccionado de piridinilo, piperidinilo, pirimidinilo, piracinilo, piperacinilo, piridacinilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, furanilo, benzofuranilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, benzotiofenilo, tiofenilo, 1,8-naftiridinilo, 1,6-naftiridinilo, quinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinolinilo, isoquinolinilo, 1,2,3,4-

tetrahidro-isoquinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, ftalacinilo, 2H-benzopirano, 3,4-dihidro-2H-benzopirano, 2H-benzotiopirano, 3,4-dihidro-2H-benzotiopirano o 1,3-benzodioxolilo;

5 Het² representa un heterociclo monocíclico seleccionado de piperidinilo, piridinilo, piridacinilo, pirimidinilo, piracino, piperacino, 2H-pirrolilo, pirrolilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, pirrolidinilo o morfolinilo, estando dicho Het² opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de hidroxilo, alquilo C₁₋₄ o alquiloxi C₁₋₄;

10 Het⁴ representa un heterociclo monocíclico seleccionado de piridacinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, piracino, piperacino, triazolilo, tetrazolilo o morfolinilo, estando dicho Het⁴ opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de hidroxilo, carbonilo, alquilo C₁₋₄ o alquiloxi C₁₋₄;

Het⁵ representa un heterociclo monocíclico seleccionado de piridacinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, piracino, piperacino o morfolinilo, estando dicho Het⁵ opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de hidroxilo, carbonilo, alquilo C₁₋₄ o alquiloxi C₁₋₄;

15 Het⁶ representa un heterociclo monocíclico seleccionado de piridacinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, piracino, piperacino o morfolinilo, estando dicho Het⁶ opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de hidroxilo, carbonilo, alquilo C₁₋₄ o alquiloxi C₁₋₄;

20 Het⁷ representa un heterociclo monocíclico seleccionado de piridacinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, piracino, piperacino o morfolinilo, estando dicho Het⁷ opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de hidroxilo, carbonilo, alquilo C₁₋₄ o alquiloxi C₁₋₄;

25 Ar² representa radicales carbocíclicos que contienen uno o más anillos seleccionados del grupo que consiste en fenilo, bifenilo, benzociclobutenilo, benzocicloheptano, benzosubereno, indenilo, 2,3-dihidroindeno, fluoreno, 1,2-dihidronaftilo, 5,6,7,8-tetrahidronaftilo o naftilo.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que

30 Q representa cicloalquilo C₃₋₈, Het¹ o Ar², en donde dichos cicloalquilo C₃₋₈, Het¹ o Ar² están opcionalmente sustituidos con uno o cuando sea posible más sustituyentes seleccionados de halo, alquilo C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄, hidroxilo, nitro, Het⁴, fenilo, feniloxi, alquiloxi(C₁₋₄)-carbonilo, hidroxycarbonilo, NR⁵R⁶, alquiloxi C₁₋₄ sustituido con uno o cuando sea posible dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de hidroxycarbonilo, Het² o NR⁷R⁸ y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o cuando sea posible dos o tres sustituyentes halo;

35 Het¹ representa un heterociclo seleccionado de piridinilo, piperidinilo, pirimidinilo, piracino, piperacino, piridacinilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, furano, benzofurano, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, benzotiofenilo, tiofenilo, 1,8-naftiridinilo, 1,6-naftiridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, ftalacinilo o 1,3-benzodioxolilo.;

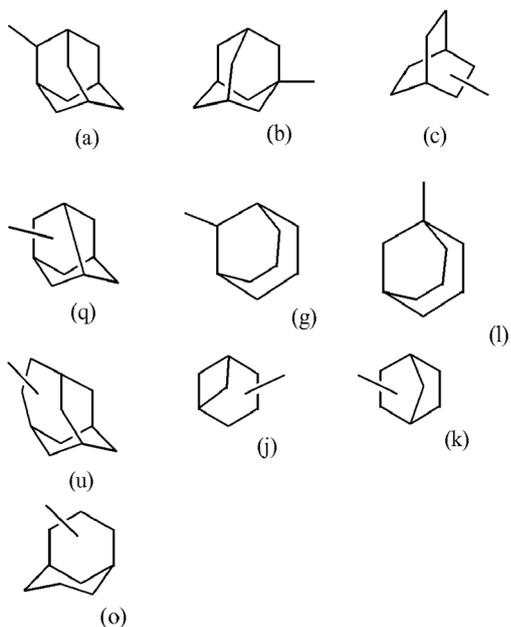
40 Het² representa un heterociclo monocíclico seleccionado de piperidinilo, piridinilo, piridacinilo, pirimidinilo, piracino, piperacino, 2H-pirrolilo, pirrolilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, pirrolidinilo, o morfolinilo;

45 Het⁴ representa un heterociclo monocíclico seleccionado de piridacinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, piracino, piperacino o morfolinilo, estando dicho Het⁴ opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de hidroxilo, carbonilo, alquilo C₁₋₄ o alquiloxi C₁₋₄;

50 Ar² representa radicales carbocíclicos que contienen uno o más anillos seleccionados del grupo que consiste en fenilo, bifenilo, indenilo, 2,3-dihidroindeno, fluoreno, 5,6,7,8-tetrahidronaftilo o naftilo.

3. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que;

R³ representa un radical monovalente que tiene una de las siguientes fórmulas



5 en donde dicho radical monovalente puede estar opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄, halo, carbonilo, hidroxilo, o 1,3-dioxolilo;

10 Q representa Het¹ o Ar² en donde dichos Het¹ o Ar² están opcionalmente sustituidos con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de halo, alquilo C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄, hidroxilo, alquiloxi(C₁₋₄)-carbonilo, NR⁵R⁶, alquiloxi C₁₋₄ sustituido con uno o cuando sea posible dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de hidroxycarbonilo, Het² o NR⁷R⁸, y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o cuando sea posible dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de halo, dimetilamino, amino, ciano, Het⁶, Het⁷-carbonilo o hidroxycarbonilo;

15 R⁵ y R⁶ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alquil(C₁₋₄)-carbonilo, alquil(C₁₋₄)-carbonilo sustituido con uno o cuando sea posible dos o tres sustituyentes halo;

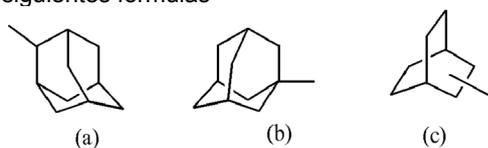
Het¹ representa un heterociclo seleccionado de piridinilo, pirimidinilo, tiofenilo, benzotiofenilo, quinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinolinilo, isoquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolinilo, 2H-benzopirano, 3,4-dihidro-2H-benzopirano, 2H-benzotiopirano, 3,4-dihidro-2H-benzotiopirano o 1,3-benzodioxolilo;

20 Het² representa un heterociclo monocíclico seleccionado de piperidinilo, piperacino, piridinilo, pirrolidinilo o morfolinilo, estando dicho Het² opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes alquilo C₁₋₄;

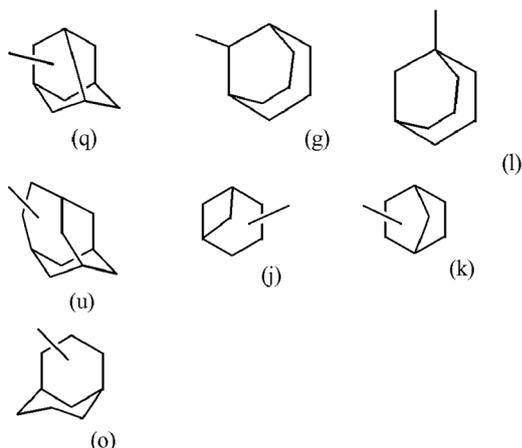
Het⁶ representa un heterociclo monocíclico seleccionado de pirrolidinilo, piperacino o morfolinilo, estando dicho Het⁶ opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes hidroxilo;

25 Ar² representa radicales carbocíclicos que contienen uno o más anillos seleccionados del grupo que consiste en fenilo, benzociclobuteno, benzocicloheptano, benzosubereno, indenilo, 2,3-dihidroindenilo, 5,6,7,8-tetrahidronaftilo o naftilo.

4. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que; R³ representa un radical monovalente que tiene una de las siguientes fórmulas



30



5 en donde dicho radical monovalente puede estar opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄, halo, carbonilo, hidroxilo o 1,3-dioxolilo;

10 Q representa Het¹ o Ar² en donde dichos Het¹ o Ar² están opcionalmente sustituidos con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de halo, alquilo C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄, hidroxilo, alquiloxi(C₁₋₄)-carbonilo, Het⁴, NR⁵R⁶, alquiloxi C₁₋₄ sustituido con uno o cuando sea posible dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de hidroxycarbonilo, Het² o NR⁷R⁸, alqueno C₂₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado de fenil-alquil(C₁₋₄)-oxicarbonilo o Het⁵-carbonilo y

alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o cuando sea posible dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de halo, dimetilamino, amino, ciano, Het⁶, Het⁷-carbonilo o hidroxycarbonilo;

15 R⁵ y R⁶ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alquil(C₁₋₄)-carbonilo, alquil(C₁₋₄)-carbonilo sustituido con uno o cuando sea posible dos o tres sustituyentes halo.

Het¹ representa un heterociclo seleccionado de piridinilo, pirimidinilo, indolilo, tiofenilo, benzotiofenilo, quinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinolinilo, isoquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolinilo, 2H-benzopirano, 3,4-dihidro-2H-benzopirano, 2H-benzotiopirano, 3,4-dihidro-2H-benzotiopirano o 1,3-benzodioxolilo;

20 Het² representa un heterociclo monocíclico seleccionado de piperidinilo, piperacino, piridinilo, pirrolidinilo o morfolinilo, estando dicho Het² opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes alquilo C₁₋₄;

Het⁴ representa tetrazolilo;

Het⁵ representa morfolinilo;

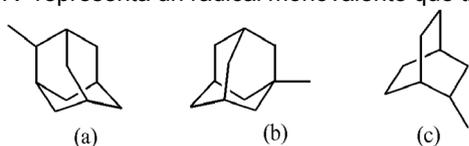
25 Het⁶ representa un heterociclo monocíclico seleccionado de pirrolidinilo, piperacino o morfolinilo, estando dicho Het⁶ opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes hidroxilo;

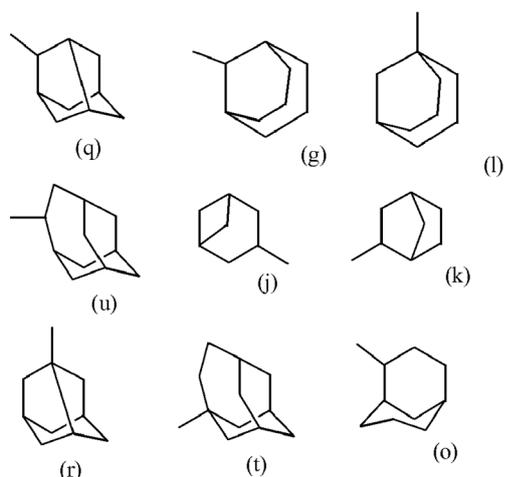
Het⁷ representa un heterociclo monocíclico seleccionado de piperacino o morfolinilo;

Ar² representa radicales carbocíclicos que contienen uno o más anillos seleccionados del grupo que consiste en fenilo, benzociclobuteno, benzocicloheptano, benzosubereno, indenilo, 2,3-dihidroindenilo, 5,6,7,8-tetrahidronaftilo o naftilo.

30 5. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que;

R³ representa un radical monovalente que tiene una de las siguientes fórmulas





5 en donde dicho radical monovalente puede estar opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄, halo o hidroxilo;

10 Q representa Het¹ o Ar² en donde dichos Het¹ o Ar² están opcionalmente sustituidos con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de halo, alquilo C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄, hidroxilo, NR⁵R⁶, alquiloxi C₁₋₄ sustituido con uno o cuando sea posible dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de hidroxycarbonilo, Het² o NR⁷R⁸, alqueno C₂₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado de fenil-alquil(C₁₋₄)-oxycarbonilo o Het⁵-carbonilo y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o cuando sea posible dos o tres sustituyentes seleccionados de halo, Het⁶, alquiloxi(C₁₋₄)-carbonilo o hidroxycarbonilo;

R⁵ y R⁶ representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

15 Het¹ representa un heterociclo seleccionado de piridinilo, piperidinilo, tiofenilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolinilo, 2H-benzopirano, 3,4-dihidro-2H-benzopirano, 3,4-dihidro-2H-benzotiopirano o 1,3-benzodioxol;

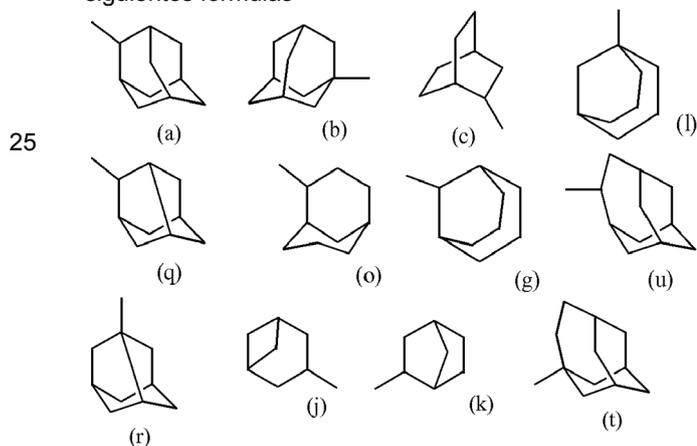
Het² representa piridinilo, pirrolidinilo o morfolinilo;

Het⁶ representa morfolinilo;

20 Ar² representa fenilo, benzociclobuteno, benzocicloheptano, benzosubereno, 2,3-dihidroindeno, 5,6,7,8-tetrahidronaftilo, naftilo o indeno.

6. Un compuesto según la reivindicación 5, en el que R³ tiene la fórmula (a) o (b) y está opcionalmente sustituido.

7. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R³ representa un radical monovalente que tiene una de las siguientes fórmulas



en donde dicho radical monovalente puede estar opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄, halo o hidroxilo;

5 Q representa Het¹ o Ar² en donde dichos Het¹ o Ar² están opcionalmente sustituidos con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de halo, alquilo C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄, hidroxilo, nitro, NR⁵R⁶, alquiloxi C₁₋₄ sustituido con uno o cuando sea posible dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de hidroxycarbonilo, Het² o NR⁷R⁸, alqueno C₂₋₄ sustituido con fenil-alquil(C₁₋₄)-oxycarbonilo y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o cuando sea posible dos o tres sustituyentes seleccionados de, halo, Het⁶, Het⁷-carbonilo, alquiloxi(C₁₋₄)-carbonilo o hidroxycarbonilo;

R⁵ y R⁶ representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄ sustituido con fenilo;

10 Het¹ representa un heterociclo seleccionado de piridinilo, tiofenilo, 2H-benzopirano, 3,4-dihidro-2H-benzopirano, 3,4-dihidro-2H-benzotiopirano o 1,3-benzodioxolilo;

Het² representa piperidinilo, pirrolidinilo o morfolinilo;

Het⁶ representa un heterociclo monocíclico seleccionado de piperacino o morfolinilo;

15 Ar² representa fenilo, benzociclobuteno, benzocicloheptano, benzosubereno, 2,3-dihidroindenilo, 1,2-dihidronaftilo, 5,6,7,8-tetrahidronaftilo, naftilo o indenilo.

8. Un compuesto según la reivindicación 7, en el que R³ tiene la fórmula (a) y está opcionalmente sustituido.

9. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde el compuesto es

(1 α ,2 β ,3 β ,5 β ,7 β)-N-(5-hidroxitriciclo[3.3.1.1³,7]dec-2-il)- α , α -dimetil-bencenoacetamida;

20 (1 α ,2 β ,3 β ,5 β ,7 β)-N-(5-hidroxitriciclo[3.3.1.1³,7]dec-2-il)- α , α -dimetil-3-metil-bencenoacetamida;

(1 α ,2 β ,3 β ,5 β ,7 β)-N-(5-hidroxitriciclo[3.3.1.1³,7]dec-2-il)- α , α -dimetil-3-metoxi-bencenoacetamida;

(1 α ,2 β ,3 β ,5 β ,7 β)-N-(5-hidroxitriciclo[3.3.1.1³,7]dec-2-il)- α , α -dimetil-3-hidroxi-bencenoacetamida;

(1 α ,2 β ,3 β ,5 β ,7 β)-N-(5-hidroxitriciclo[3.3.1.1³,7]dec-2-il)- α , α -dimetil-3,5-dimetil-bencenoacetamida);

(1 α ,2 β ,3 β ,5 β ,7 β)-N-(5-hidroxitriciclo[3.3.1.1³,7]dec-2-il)- α , α -dimetil-3-(carboximetoxi)-bencenoacetamida;

25 (1 α ,2 β ,3 β ,5 β ,7 β)-N-(5-hidroxitriciclo[3.3.1.1³,7]dec-2-il)- α , α -dimetil-3-[2-(4-morfolinil)etoxi]-bencenoacetamida;

(1 α ,2 β ,3 β ,5 β ,7 β)-N-(5-fluorotriciclo[3.3.1.1³,7]dec-2-il)- α , α -dimetil-bencenoacetamida;

(1 α ,2 β ,3 β ,5 β ,7 β)-N-(5-metoxitriciclo[3.3.1.1³,7]dec-2-il)- α , α -dimetil-bencenoacetamida;

(1 α ,2 α ,3 β ,5 β ,7 β)-N-(5-metoxitriciclo[3.3.1.1³,7]dec-2-il)- α , α -dimetil-bencenoacetamida;

N-(tríciclo[3.3.1.1³,7]dec-2-il)- α , α -dimetil-bencenoacetamida;

30 N-(tríciclo[3.3.1.1³,7]dec-2-il)- α , α -dimetil-3-(carboximetoxi)-bencenoacetamida;

N-(tríciclo[3.3.1.1³,7]dec-2-il)- α , α -dimetil-3-[2-(4-morfolinil)etoxi]-bencenoacetamida;

N-(tríciclo[3.3.1.1³,7]dec-2-il)- α , α -dimetil-3,5-dimetoxi-bencenoacetamida;

N-(tríciclo[3.3.1.1³,7]dec-2-il)- α , α -dimetil-3-metil-bencenoacetamida;

N-(tríciclo[3.3.1.1³,7]dec-2-il)- α , α -dimetil-3-metoxi-bencenoacetamida;

N-(tríciclo[3.3.1.1.3,7]dec-2-il)- α,α -dimetil-3-hidroxi-bencenoacetamida;

N-(tríciclo[3.3.1.1.3,7]dec-2-il)- α,α -dimetil-3,5-dimetil-bencenoacetamida;

N-(tríciclo[3.3.1.1.3,7]dec-2-il)- α,α -dimetil-4-fluoro-bencenoacetamida;

N-(tríciclo[3.3.1.1.3,7]dec-2-il)-1-fenil-ciclopropanocarboxamida;

5 N-(tríciclo[3.3.1.1.3,7]dec-2-il)- α,α -dimetil-2,6-difluoro-bencenoacetamida;

N-(tríciclo[3.3.1.1.3,7]dec-2-il)- α,α -dimetil-2-tiofenoacetamida;

N-(5-hidroxi-2-adamantil)-2-metil-2-(5-metilpiridin-3-il)propanamida;

N-(5-hidroxi-2-adamantil)-2-metil-2-(6-metilpiridin-2-il)propanamida;

ácido 3-(3-{2-[(5-fluoro-2-adamantil)amino]-1,1-dimetil-2-oxoetil}-5-metilfenil)propanoico;

10 ácido 4-(3-{2-[(5-hidroxi-2-adamantil)amino]-1,1-dimetil-2-oxoetil}-5-metilfenil)butanoico;

o una sal por adición farmacéuticamente aceptable o una forma estereoquímicamente isómera del mismo.

10. Un compuesto según la reivindicación 9, en donde el compuesto se selecciona de

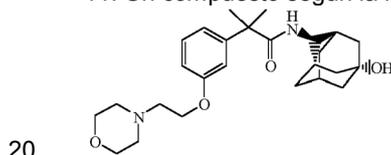
(1 α ,2 β ,3 β ,5 β ,7 β)-N-(5-hidroxitriciclo[3.3.1.1.3,7]dec-2-il)- α,α -dimetil-bencenoacetamida;

15 (1 α ,2 β ,3 β ,5 β ,7 β)-N-(5-hidroxitriciclo[3.3.1.1.3,7]dec-2-il)- α,α -dimetil-3-metoxi-bencenoacetamida; o

(1 α ,2 β ,3 β ,5 β ,7 β)-N-(5-hidroxitriciclo[3.3.1.1.3,7]dec-2-il)- α,α -dimetil-3-metil-bencenoacetamida; o

una sal por adición farmacéuticamente aceptable o una forma estereoquímicamente isómera del mismo.

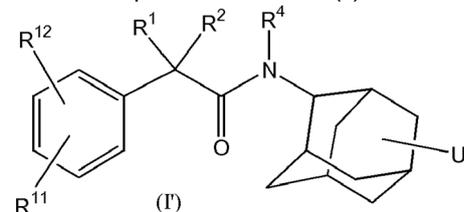
11. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto es



12. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R³ es un radical monovalente opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquiloxi C₁₋₄, halo, carbonilo o hidroxi.

25

13. Un compuesto de fórmula (I')



una sal por adición farmacéuticamente aceptable o una forma estereoquímicamente isómera del mismo, en donde

30 R¹ y R² representa cada uno independientemente alquilo C₁₋₄; o

R¹ y R² tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C₃₋₆;

R⁴ representa hidrógeno;

U representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄, fenilo, halo, oxo, carbonilo o hidroxilo

5 R⁵ y R⁶ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alquiloxi(C₁₋₄)-alquilo(C₁₋₄), alquiloxi(C₁₋₄)-carbonilo, alquil(C₁₋₄)-carbonilo, alquil(C₁₋₄)-carbonilo sustituido con uno o cuando sea posible dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de halo, alquilo C₁₋₄, y alquiloxi C₁₋₄ o R⁵ y R⁶ representan cada uno independientemente alquilo C₁₋₄ sustituido con fenilo;

R⁷ y R⁸ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

10 R¹¹ y R¹² se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄, hidroxilo, nitro, Het⁴, fenilo, feniloxi, alquiloxi(C₁₋₄)-carbonilo, hidroxycarbonilo, NR⁵R⁶, alquiloxi C₁₋₄ sustituido con uno o cuando sea posible dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de hidroxycarbonilo, Het² o NR⁷R⁸, alqueno C₂₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado de fenil-alquil(C₁₋₄)-oxycarbonilo, alquiloxi(C₁₋₄)-carbonilo, hidroxycarbonilo, Het⁵-carbonilo, y

15 alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o cuando sea posible dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halo, dimetilamino, trimetilamino, amino, ciano, Het⁶, Het⁷-carbonilo, alquiloxi(C₁₋₄)-carbonilo o hidroxycarbonilo;

Het² representa un heterociclo monocíclico seleccionado de piperidinilo, piridinilo, piridacínilo, pirimidinilo, piracínilo, piperacínilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, pirrolidinilo, o morfolinilo, estando dicho Het² opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de hidroxilo, carbonilo, alquilo C₁₋₄ o alquiloxi C₁₋₄;

20 Het⁴ representa un heterociclo monocíclico seleccionado de piridacínilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, piracínilo, piperacínilo, triazolilo, tetrazolilo o morfolinilo, estando dicho Het⁴ opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de hidroxilo, carbonilo, alquilo C₁₋₄ o alquiloxi C₁₋₄;

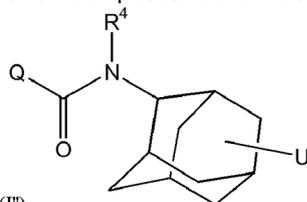
25 Het⁵ representa un heterociclo monocíclico seleccionado de piridacínilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, piracínilo, piperacínilo o morfolinilo, estando dicho Het⁵ opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de hidroxilo, carbonilo, alquilo C₁₋₄ o alquiloxi C₁₋₄;

30 Het⁶ representa un heterociclo monocíclico seleccionado de piridacínilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, piracínilo, piperacínilo o morfolinilo, estando dicho Het⁶ opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de hidroxilo, carbonilo, alquilo C₁₋₄ o alquiloxi C₁₋₄;

35 Het⁷ representa un heterociclo monocíclico seleccionado de piridacínilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, piracínilo, piperacínilo o morfolinilo, estando dicho Het⁷ opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de hidroxilo, carbonilo, alquilo C₁₋₄ o alquiloxi C₁₋₄.

14. Un compuesto según la reivindicación 13, en el que R¹ y R² representa cada uno independientemente alquilo C₁₋₄.

15. Un compuesto de fórmula (I'')



(I'')

40 una sal por adición farmacéuticamente aceptable o una forma estereoquímicamente isómera del mismo, en donde

R⁴ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄;

U representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄, fenilo, halo, oxo, carbonilo o hidroxilo;

Q representa Het¹ o Ar², en donde dichos Het¹ o Ar² están opcionalmente sustituidos con uno o cuando sea posible más sustituyentes seleccionados de halo, alquilo C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄, hidroxilo, nitro, Het⁴, fenilo, feniloxi, alquiloxi(C₁₋₄)-carbonilo, hidroxycarbonilo, NR⁵R⁶, alquiloxi C₁₋₄ sustituido con uno o cuando sea posible dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de hidroxycarbonilo, Het² o NR⁷R⁸, y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o cuando sea posible dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halo o hidroxycarbonilo;

R⁵ y R⁶ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alquiloxi(C₁₋₄)-alquilo(C₁₋₄), alquiloxi(C₁₋₄)-carbonilo, alquil(C₁₋₄)-carbonilo, alquil(C₁₋₄)-carbonilo sustituido con uno o cuando sea posible dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de halo, alquilo C₁₋₄, y alquiloxi C₁₋₄ o R⁵ y R⁶ representan cada uno independientemente alquilo C₁₋₄ sustituido con fenilo;

R⁷ y R⁸ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

Het¹ representa un heterociclo bicíclico seleccionado de indolilo, isoindolilo, indolinilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, 1,8-naftiridinilo, 1,6-naftiridinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinolinilo, isoquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolinilo, quinazolinilo, ftalacinilo, 2H-benzopiranilo, 3,4-dihidro-2H-benzopiranilo, 2H-benzotiopiranilo, 3,4-dihidro-2H-benzotiopiranilo o 1,3-benzodioxolilo;

Het² representa un heterociclo monocíclico seleccionado de piperidinilo, piridinilo, piridacnilo, pirimidinilo, piracnilo, piperacnilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, pirrolidinilo, o morfolinilo, estando dicho Het² opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de hidroxilo, alquilo C₁₋₄ o alquiloxi C₁₋₄;

Het⁴ representa un heterociclo monocíclico seleccionado de piridacnilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, piracnilo, piperacnilo o morfolinilo, estando dicho Het⁴ opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de hidroxilo, carbonilo, alquilo C₁₋₄ o alquiloxi C₁₋₄;

Ar² representa radicales carbocíclicos que contienen dos anillos seleccionados del grupo que consiste en benzociclobuteno, benzocicloheptano, benzosubereno, indenilo, 2,3-dihidroindenilo o 5,6,7,8-tetrahidronaftilo.

16. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y, como ingrediente activo, una cantidad inhibidora de 11β-HSD1 eficaz de un compuesto como el descrito en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15.

17. Un procedimiento para preparar una composición farmacéutica como la definida en la reivindicación 16, caracterizado por que un vehículo farmacéuticamente aceptable se mezcla íntimamente con una cantidad inhibidora de 11β-HSD1 eficaz de un compuesto como el descrito en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15.

18. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, para el uso como un medicamento.

19. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 en la fabricación de un medicamento para tratar la obesidad, la diabetes, trastornos cardiovasculares relacionados con la obesidad, la demencia, las funciones intelectuales, la osteoporosis o el glaucoma.